



Revista Chilena de Cardiología

Investigación Clínica

Oliveros MJ, et al. Rehabilitación cardíaca protocolizada en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.
Rodríguez J, et al. Evaluación de Holters basada en la teoría de la probabilidad.

Investigación Básica

Espinoza C, et al. Policistina-1 protege a los cardiomiocitos de la necrosis.
Fernández JR, et al. Fibrosis y función ventricular derecha en maratonistas.

Salud Pública Cardiovascular

Sepúlveda P, et al. Reperusión fármaco-invasiva en el infarto del miocardio.

Artículo de revisión

Mendoza-Torres E, et al. Enfermedades cardiovasculares y cáncer: ¿entidades relacionadas?

Caso Clínico

Barría A, et al. Estenosis aórtica y lesión de tronco: tratamiento percutáneo exitoso.

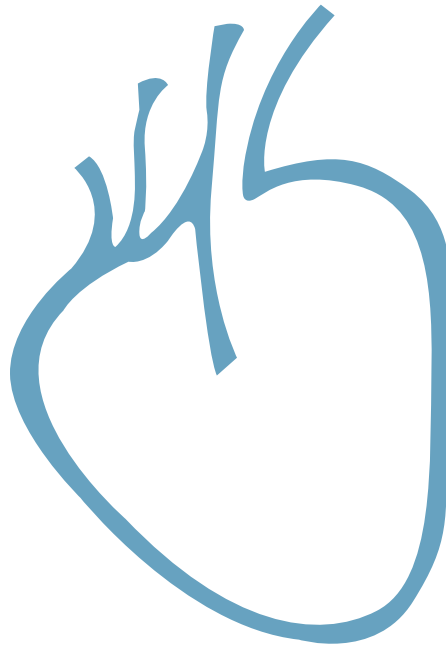
Imágenes en Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Vega J, et al. Aspecto del doble orificio mitral.

Carta al editor

Isa R. Arritmias en pacientes asintomáticos.

Sociedad Chilena de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular





Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Presidente

Dr. Juan Carlos Prieto D.

Vice-presidente

Dr. Víctor Rossel M.

Past-presidente

Dr. Alejandro Dapelo A.

Directores 2018-2019

Dra. Mónica Acevedo B.

Dra. Pamela Rojo S.

Dr. Fernando Baraona R.

Dra. Tatiana Leal I.

Dr. Ángel Puentes R.

Directores 2019-2020:

Tesorero:

Dr. Douglas Greig U.

Dr. Ricardo Larrea G.

Dr. Lorenzo Naranjo T.

Dr. Gonzalo Martínez R.

Secretario:

Dr. Gastón Dussailant N.

Filiales

Presidente Filial V Región

Dr. Rodrigo Sebik G.

Presidente Filial Concepción

Dr. Enrique Seguel S.

Presidente Filial Sur

Dr. Rodrigo Miranda H.

Capítulos Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Arica: Dra. María Eugenia Salinas C.

Iquique: Dr. Pablo Gaete S.

Antofagasta: Dr. Juan Antonio Cotoras M.

La Serena: Dr. Claudio Bugueño G.

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.

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 S.

Co-Editor

Dr. Gastón Chamorro S.

Editores Adjuntos

Dr. Douglas Greig U.
Dr. Gastón Dussailant N.
Dr. Juan Carlos Bahamondes S.

Editor Resúmenes en Inglés

Dr. Gastón Chamorro S.

Periodista

Srta. Perla Ordenes L.

Secretaria

Srta. Andrea Tapia V.

Comité Editorial Asesor

Dra. Mónica Acevedo B. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Mario Alfaro D. Hospital San Borja Arriarán.
Dr. Raúl Barrero V. Hospital de Puerto Montt.
Dr. Jorge Batolucci J. Universidad de Los Andes.
Dr. Edgardo Escobar C. Hospital San Borja Arriarán.
Dr. Luigi Gabrielli N. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Alexis Lamas T. Universidad Andrés Bello.
Dr. Fernando Lanas Z. Universidad de La Frontera.
Dr. Sergio Lavandero G. Universidad de Chile.
Dr. Gabriel Maluenda R. Clínica Alemana.
Dr. Leopoldo Mariné M. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Alejandro Martínez S. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Lucía Teresa Massardo V. Universidad de Chile.
Dra. Carolina Nazzari N. Universidad de Chile.
Dra. María Paz Ocaranza J. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Oneglio Pedemonte V. Hospital Gustavo Fricke.
Dr. Juan Carlos Prieto D. Universidad de Chile.
Dr. Attilio Rigotti R. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Enrique Seguel S. Universidad de Concepción.

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. Marco Antonio Martínez-Ríos, Instituto Nacional de Cardiología de México "Ignacio Chávez" México.
Dr. Carlos A. Mestres, Universitätsspital Zürich, Zürich, Suiza.
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. Scott Wright, FACC, FESC, FAHA, Mayo Clinic, Rochester, MN.



Índice

Investigación Clínica

- **Rehabilitación Cardíaca Fase I: Progresión según pasos protocolizados en pacientes cardioquirúrgicos en un hospital público de Chile.** 9
María José Oliveros, Pablo Sepúlveda, Pamela Serón, Rocío Fuentes.
- **Evaluación de registros holter durante 19 horas en el contexto de la teoría de la probabilidad.** 20
Javier Rodríguez, Signed Prieto, Jaime Páez, Catalina Correa, Carlos Montenegro, Jairo Cortés, Mario Castro.

Investigación Básica

- **Policistina-1 protege a los cardiomiocitos de la necrosis inducida por estrés mecánico.** 29
Cristian Espinoza, Magda C. Díaz, Magdalena González, Ivonne Olmedo, Zully Pedrozo.
- **Biomarcadores de fibrosis y función ventricular derecha en maratonistas con distinto grado de entrenamiento: estudio en la maratón de Santiago.** 37
J. Rodrigo Fernández, María Paz Ocaranza, Sebastián Herrera, Julián Vega, Manuel Salinas, Felipe Contreras-Briceño, Silvana Llevaneras, Jorge E. Jalil, Fernando Yañez, Paz Godoy, Samuel Córdova, Mario Chiong, Mario Muñoz, Sergio Lavandero, Pablo Castro, Luigi Gabrielli.

Salud Pública Cardiovascular

- **Reperusión fármaco-invasiva en el manejo del infarto agudo de miocardio en Chile: Un llamado a la acción.** 46
Pablo Sepúlveda, Ramón Corbalán.

Artículo de Revisión

- **Enfermedades cardiovasculares y cáncer: ¿Dos entidades mutuamente relacionadas?** 54
Evelyn Mendoza-Torres, Roberto Bravo-Sagua, Mónica Villa, Nancy Flores, María José Olivares, Ximena Calle, Jaime Riquelme, Claudia Bambs, Pablo Castro, Sergio Lavandero.



Caso Clínico

-
- ***Estenosis aórtica y lesión severa de tronco coronario: tratamiento percutáneo exitoso.*** 64
Alberto Barría, Gastón Dussailant, Juan Espinosa, Mauricio González, Paula Inostroza, Rodrigo Castillo.

Imágenes en Cardiología

-
- ***Aspecto ecocardiográfico del doble orificio de la válvula mitral.*** 68
Julián Vega, Luigi Gabrielli, Paul McNab, Manuel Salinas, Rodrigo Fernández, Matías Macedo, Samuel Córdova.

Carta al Editor

-
- Arritmias en pacientes asintomáticos.*** 70
Rodrigo Isa.



Summary

Clinic Research

- **Phase I Cardiac Rehabilitation: Progression through protocolized steps in cardiosurgical in-patients in a public hospital in Chile.** 9
María José Oliveros, Pablo Sepúlveda, Pamela Serón, Rocío Fuentes.
- **Evaluation of 19-hour holter recordings in the context of probability theory.** 20
Javier Rodríguez, Signed Prieto, Jaime Páez, Catalina Correa, Carlos Montenegro, Jairo Cortés, Mario Castro.

Basic Research

- **Policystin-1 protects cardiomyocytes from mechanical stress induced necrosis.** 29
Cristian Espinoza, Magda C. Díaz, Magdalena González, Ivonne Olmedo, Zully Pedrozo.
- **Fibrosis and right ventricular function biomarkers in marathon runners: a study at the Santiago, Chile Marathon.** 37
J. Rodrigo Fernández, María Paz Ocaranza, Sebastián Herrera, Julián Vega, Manuel Salinas, Felipe Contreras-Briceño, Silvana Llevaneras, Jorge Jalil, Fernando Yañez, Paz Godoy, Samuel Córdova, Mario Chiong, Mario Muñoz, Sergio Lavandero, Pablo Castro, Luigi Gabrielli.

Cardiovascular Public Health

- **Pharmaco-invasive reperfusion in acute myocardial infarction in Chile: a call for action.** 46
Pablo Sepúlveda, Ramón Corbalán.

Review Article

- **Cardiovascular Diseases and cancer: ¿mutually related entities?** 54
Evelyn Mendoza-Torres, Roberto Bravo-Sagua, Mónica Villa, Nancy Flores, María José Olivares, Ximena Calle, Jaime Riquelme, Claudia Bambs, Pablo Castro, Sergio Lavandero.



Clinical Case

- *Severe aortic valve stenosis with co-existing critical obstruction of the main left coronary artery: successful treatment following percutaneous angioplasty (PTCA) and percutaneous trans aortic valve implantation (TAVI).* 64
Alberto Barría, Gastón Dussaillant, Juan Espinosa, Mauricio González, Paula Inostroza, Rodrigo Castillo.

Images in cardiology

- *Double orifice mitral valve echocardiographic aspect.* 68
Julián Vega, Luigi Gabrielli, Paul McNab, Manuel Salinas, Rodrigo Fernández, Matías Macedo, Samuel Córdova.

Letters to editor

- *Arrhythmia in asymptomatic patients.* 70
Rodrigo Isa.



Agradecimiento a Revisores año 2018

La Revista Chilena de Cardiología agradece a los siguientes especialistas, por su colaboración como REVISORES de los trabajos publicados durante el año 2018 en nuestras ediciones.

- Dr. René Asenjo G.
- Dr. Juan Carlos Bahamondes S.
- Dra. Maria Elvira Balcells M.
- Dr. Fernando Baraona R.
- Dr. Daniel Capurro N.
- Klg. Claudio Chamorro L.
- Dr. Pablo Flores R.
- Dr. Luigi Gabrielli N.
- Dr. Jorge Jalil M.
- Dr. Gonzalo Martínez R.
- Dr. Gabriel Olivares R.
- Dr. Freddy Paredes C.
- Dr. Carlos Pérez C.
- Dra. Gina Sánchez V.
- Dr. Andrés Schuster P.
- Dr. Julián Vega A.
- Dr. Ismael Vergara S.
- Dr. Luis Villarroel D.



Rehabilitación Cardíaca Fase I: Progresión según pasos protocolizados en pacientes cardioquirúrgicos en un hospital público de Chile

María José Oliveros^{1A}, Pablo Sepúlveda^{1,2A}, Pamela Serón^{1-3A}, Rocío Fuentes^{1A}

1 Departamento de Medicina Interna, Universidad de La Frontera, Temuco.

2 Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco.

3 Centro de Excelencia CIGES, Universidad de La Frontera, Temuco.

A. Kinesiólogo.

Recibido el 09 de noviembre 2018 / Aceptado el 09 de abril 2019

Rev Chil Cardiol 2019; 38: 9-19

Antecedentes: La Rehabilitación Cardíaca disminuye las complicaciones de la cirugía cardíaca y es mundialmente reconocida. A pesar de esto, en Chile su desarrollo ha sido lento y el reporte de experiencias bajo.

Objetivo: Describir la progresión de acuerdo los pasos de rehabilitación y días postoperatorios en pacientes de rehabilitación cardíaca fase I en un hospital público de Temuco, Chile.

Metodología: Se analizó una serie de casos de pacientes en rehabilitación cardíaca fase I, participantes de un protocolo basado en hitos motores de seis pasos: movilización en cama (P1); sedente borde cama (P2); marcha de 35 mts (P3); marcha hasta 100 mts (P4); marcha hasta 200 metros más subir/bajar un piso de

escaleras (P5); marcha de 300 metros más subir/bajar dos pisos de escaleras (P6).

Resultados: Se incluyeron 243 pacientes (1.033 sesiones) con una media de 65.9 años (DS 9.5), mediana de hospitalización 6 días. Del total de atenciones realizadas el día 1, en 53% de ellas se alcanzó el P1; en el día 2, en un 51% se alcanzó el P2 y en un 42% un paso \geq P3; en el día 3, en 44.78% se alcanzó paso \geq P4; en el día 4, en 37.75% se alcanzó \geq P4. En los días 5-7, aproximadamente 50% logró \geq P5.

Conclusión: La progresión de los pasos es proporcional al día postcirugía y es más rápida en hombres. Al momento del alta, 75% de los pacientes alcanza una independencia funcional que les permite caminar dos cuadras y subir/bajar un piso de escaleras.

Correspondencia:
Rocío Fuentes Aspe.
rocio.fuentes@ufrontera.cl



Phase I Cardiac Rehabilitation: Progression through protocolized steps in cardiosurgical in-patients in a public hospital in Chile

Background: Despite advances in cardiovascular disease management and the development of minimally invasive approaches, open cardiac surgery is still a preferred intervention in complicated cases. Phase I Cardiac Rehabilitation decreases complications associated with this intervention.

Globally, cardiac rehabilitation is widely recommended. However, in Chile the implementation of this intervention has been slow and there are scarce reports of its result.

Objective: To describe the progression according to steps and post-surgery days in cardiac rehabilitation phase I patients in the public hospital in Temuco, Chile.

Methodology: We analyzed a series of cases of patients in cardiac rehabilitation phase I, participants of a protocol based on six-step motor levels: (S1) on-bed mobilization, (S2) sitting on the edge of the bed, (S3) Bipedal exercise and 35 meter walking, (S4) 100

meter walking, (P5) 200 meter walking plus going up one floor and down stairs, and (S6) 300 meter walking plus going two floors up and down stairs.

Results: 243 patients were included, and 1,033 sessions were performed) Mean age was 65.9years-old (SD 9.5) and hospital stay run for a median of 6 days. From all sessions, on day one, 53% of patients reached S1. On day 2, 51% reached S2 and 36% walked (S3). On day 3, 44.78% reached \geq S4. On day 4, 37.75% reached \geq S4. On days 5-7, approximately 50% achieved \geq S5.

Conclusion: the step progression is proportional to number of days after surgery, faster in men than compared to women. At discharge, 75 % of patients show functional independency that allows them to walk two blocks and go one floor up and down stairs.

Keywords: Cardiac Rehabilitation, Cardiac Surgery, protocols.



Introducción:

A pesar de los avances en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular y el desarrollo del enfoque mínimamente invasivo, la cirugía cardíaca continúa siendo la intervención de elección en casos donde otras alternativas no pueden ser utilizadas. La Asociación Americana del Corazón ha reportado un aumento del 28% en el total de operaciones y procedimientos cardiovasculares entre los años 2000 y 2010. Aunque la tendencia de los últimos años pareciera ir en disminución, continúa siendo una de las condiciones que genera mayor número de procedimientos quirúrgicos¹. En países de altos niveles de ingresos como Norteamérica, Australia y Europa esta cifra alcanza a 860 por un millón de personas y en países de menos ingresos, como en Sudamérica alcanza un promedio de 60 cirugías por un millón². La cirugía de revascularización miocárdica es efectiva en el tratamiento de la enfermedad coronaria, y en pacientes de mayor riesgo ha mostrado mayor efectividad que la intervención coronaria percutánea^{3,4}. De igual forma la cirugía de recambio valvular es el tratamiento predominante para la enfermedad cardíaca valvular moderada y severa⁵. A pesar de los resultados globales favorables, la cirugía es una intervención invasiva que provoca alteraciones fisiológicas importantes como inestabilidad hemodinámica, alteraciones en el sistema respiratorio, además de la reducción de la capacidad física asociada a la situación de salud previa y posteriormente a la situación de hospitalización⁶. La Rehabilitación Cardíaca (RC) fase I busca disminuir las complicaciones asociadas a la intervención y la hospitalización, optimizando la función ventilatoria, favoreciendo la movilización precoz y por ende lograr una mayor capacidad funcional al momento del alta. Si bien en la actualidad la movilización precoz en las unidades de cuidados intensivos es una práctica cada vez más habitual, esta tendencia tardó un largo tiempo en convertirse en rutina⁷. En el año 1936 junto con la primera descripción anatomopatológica de necrosis miocárdica, aún se discutía sobre el reposo de seis a ocho semanas en cama y alrededor de seis meses en un sillón en sujetos post infarto agudo al miocardio⁸. Treinta años más tarde, en la década del sesenta, un período de descanso de tres semanas seguía siendo común después de un infarto⁹. En el año 1964, la Organización Mundial de la Salud, considera el ejercicio físico en pacientes con enfermedad coronaria, dentro de la RC como una intervención integral. A partir de entonces se comienzan a desarrollar los primeros programas de RC⁹, intervención que hoy es mundialmente conocida y recomendada¹⁰. A pesar de esto su

desarrollo ha sido lento. En América Latina, al año 2013 tan solo el 50% de los centros que reportó el servicio de RC realizaban fase I¹¹, situación que no difiere mucho en Chile donde esta cifra alcanza sólo un 42%¹². Sumado a esto, el reporte de experiencias en fase I, hasta ahora van orientadas mayoritariamente a la obtención de un hito motor específico basado en el día post-cirugía. Sin embargo, debido a las distintas características personales, clínicas, de la intervención o del entorno, las respuestas al esfuerzo post cirugía no son iguales para todos, por lo que si la rehabilitación se basa sólo en el día post-cirugía e hito motor correspondiente a realizar, en muchos casos se podría sobre o subestimar la intensidad de la rehabilitación.

En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo describir los resultados de la aplicación de un protocolo de RC fase I basado en el logro de hitos motores tras una evaluación segura en sujetos sometidos a cirugía cardíaca en el Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco, relacionando los pasos de rehabilitación alcanzados, con los días post cirugía.

Método

Se analizó la evolución intrahospitalaria de pacientes sometidos a cirugía cardíaca (revascularización miocárdica o recambio valvular) en el Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco en Chile, entre marzo del año 2016 y octubre del año 2017. Desde el postoperatorio inmediato, los pacientes con indicación médica de kinesioterapia fueron incluidos en un programa de RC fase I, basado en un protocolo de movilización temprana, según el “Semáforo de atención segura en RC fase I” elaborado como parte de este protocolo (Figuras 1a – 1b). La elaboración de este semáforo consideró reportes previos de atención segura en unidades de cuidados intensivos^{13,14}, adaptados específicamente para una unidad de cuidados intensivos cardiovascular. Este proceso fue conducido por las autoras de este trabajo e incluyó la participación tanto de médicos como enfermeros de la Unidad de Paciente Crítico Cardiovascular del Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. El “Semáforo de atención segura en RC fase I” se construyó para valorar la condición diaria del paciente y se constituyó en tres dominios: consideraciones cardiovasculares, respiratorias y otros. A su vez, cada dominio, incluyó ítems con consideraciones más específicas relacionadas a parámetros de seguridad, diagnóstico y pronóstico, estabilidad, uso de fármacos y elementos de apoyo. Finalmente, cada ítem específico fue categorizado en colores: verde (bajo riesgo de complicación),



TABLA 1: PASOS INCLUIDOS EN EL PROTOCOLO DE MOVILIZACIÓN TEMPRANA COMO PARTE DE LA RC FASE 1

ETAPA *	CARACTERÍSTICA	EJERCICIOS PRESCRITOS POR ETAPA
DOSIFICACIÓN/ GASTO EN MET: Sesiones aproximadas 30 minutos. 2 veces por día. FC de seguridad calculada 30% FC de reserva. Intensidad Percibida en Escala de Borg modificada 2-3 Gasto calórico aproximado: 2 METs.		
PASO 1	Paciente en supino. Invadido (VM o no) (drenajes)	<ul style="list-style-type: none">•Angulación, si es posible sentar.•Ejercicios de respiración diafragmática + patrones ventilatorios.•Inicios incentivadores ventilatorios.•Técnicas mantener vía aérea permeable.•Ejercicios pasivos, activos y activos-asistidos de las extremidades.•Favorecer evacuación drenajes.
PASO 2	Paciente con posibilidad de sentarse	<ul style="list-style-type: none">•Ejercicios posición sedente (borde cama o sillón).•Ejercicios de respiración diafragmática + patrón ventilatorio.•Ejercicios con incentivos ventilatorio.•Ejercicios activos de las extremidades.•Ejercicios con cicloergómetro portátil.•Bípedo, marcha en el lugar.• Favorecer evacuación drenajes
DOSIFICACIÓN/ GASTO EN MET: Sesiones aproximadas 15-20 minutos. 2 veces por día. FC de seguridad calculada 30% FC de reserva. Intensidad Percibida en Escala de Borg modificada 2-3 Gasto calórico aproximado: 3 – 3.5 METs.		
PASO 3	Paciente con posibilidad de ponerse de pie	<ul style="list-style-type: none">•Ejercicios sentado y de pie•Ejercicios con incentivos ventilatorio•Ejercicios activos y movilización en máximo rango de las extremidades.•Ejercicios con cicloergómetro portátil•Ejercicios con banda elástica (tensión leve)•Deambulación por unidad hasta 35 m.
PASO 4	Paciente de pie y deambulando con apoyo	<ul style="list-style-type: none">•Ejercicios de pie•Ejercicios con incentivos ventilatorio•Ejercicios activos y movilización en máximo rango de las extremidades.•Ejercicios con cicloergómetro portátil•Ejercicios con banda elástica (tensión leve)•Deambulación por pasillo de 60 a 100 m.
PASO 5	Paciente de pie y deambulando sin apoyo	<ul style="list-style-type: none">•Ejercicios de pie•Ejercicios con incentivos ventilatorio•Ejercicios activos y elongaciones de las extremidades•Ejercicios con cicloergómetro portátil•Ejercicios con banda elástica (tensión leve)•Deambulación por pasillo de 100 a 200 m.•Subir y bajar escaleras 1 piso escalera
PASO 6	Paciente de pie y deambulando sin apoyo	<ul style="list-style-type: none">• Ejercicios de pie•Ejercicios con incentivos ventilatorio•Ejercicios activos y elongaciones de las extremidades•Ejercicios con cicloergómetro portátil•Ejercicios con banda elástica (tensión leve)•Deambulación por pasillo de 300 m.•Subir y bajar escaleras 1-2 piso escalera

Tabla 1: Pasos incluidos en el protocolo de movilización temprana como parte de la RC fase 1.



Figura 1a.

	KNT en cama	Fuera de cama	Observaciones
CONSIDERACIONES CARDIOVASCULARES			
Enfermedad TCI Disección aórtica tipo A	●	●	Evaluar beneficio de KTR
Angina inestable / Disección aórtica tipo B	●	●	Consenso equipo.
Arritmias no controladas (auriculares ventriculares)	●	●	Evaluar estabilidad hemodinámica. Taquicardia > 120 por minuto
Balón contrapulsación intraaórtico	●	●	Posibilidad KTR. Contraindicado flexión cadera sitio
Sospecha nueva isquemia cardíaca / cambios ECG	●	●	Consenso equipo.
Embolismo reciente	●	●	KNT respiratoria, evitar KNT motora Esperar 24 horas del inicio tto.
Bradicardia c/ requerimiento farmacológico o en espera de MP.	●	●	C/ MP externo puede pasar a sillón y movilizarse con precaución.
Dependiente marcapaso externo	●	●	Seguridad de la conexión.
IC descompensada % FE ≤ 40 %	●	●	Esfuerzo liviano Borg 10 - 11, intervalico.
Hemoglobina	●	●	Bajo 8 mg/DL evitar levantar o progresivo
PRESIÓN ARTERIAL		FRECUENCIA CARDIACA	
<ul style="list-style-type: none"> • PAS: 80 - 139 mm Hg • PAD: 55 -89 mm Hg • PAM: 60 - 90 mm Hg 		<ul style="list-style-type: none"> • 50 lpm ← 60 lpm • 100 lpm → 120 lpm 	
Fuera rango normalidad con síntomas	●	●	
Fuera rango normalidad c/ alto nivel de soporte VA	●	●	
En rango normalidad c/ moderado nivel de soporte	●	●	
En el límite normalidad sin soporte o bajos niveles de soporte	●	●	

Figura 1a: Semáforo de atención segura en RC fase I.

rojo (alto riesgo de complicación) y amarillo (evaluar si corresponde a bajo o alto riesgo de complicación) para la atención kinésica en cama o fuera de la cama, lo que permite orientar la posterior intervención.

Las intervenciones consideradas en este programa de RC fase I incluyeron kinesioterapia respiratoria para prevenir o tratar complicaciones según cada caso y una activación cardiovascular progresiva a través de kinesioterapia motora y el logro de hitos motores o pasos in-

dependientes del día de evolución postquirúrgica. Estos hitos fueron organizados de forma progresiva en 6 pasos (P), basados en la escasa experiencia previa publicada⁶ y literatura disponible en textos clásicos¹⁵ adaptado a la realidad local. Los pasos son: P1=movilización en cama, P2= sedestación al borde de la cama, P3= bipedestación y deambulacion hasta 35 metros (dentro de la unidad), P4= deambulacion hasta 100 metros, P5= deambulacion entre 100 y 200 m, más subir y bajar un piso por las escaleras,



Figura 1 b.

	KNT en cama	Fuera de cama	Observaciones
OTRAS CONSIDERACIONES			
QUIRÚRGICAS			
Sangrado activo	●	●	Aumento súbito débito (300 – 500 ml) \geq 200 ml x 4 horas o más
Sospecha de sangrado activo o aumento del riesgo	●	●	
ESTADO GENERAL – NIVEL DE CONCIENCIA			
Fiebre > 38 ° con medidas antipiréticas	●	●	Evaluar compromiso estado general, no generar aumento trabajo.
Vigil –tranquilo, inquieto, somnoliento.	●	●	RASS -1 a +1 Seguridad atención
Obnubilado, sedado leve, agitado	●	●	Puede ser traspasado a sillón c/ acompañante, o contenido.
Soporoso, Muy agitado	●	●	
Delirioso pero responde ordenes simples	●	●	Puede ser traspasado a sillón c/ acompañante
Delirioso pero responde ordenes simples	●	●	
CONSIDERACIONES RESPIRATORIAS			
Ventilación Mecánica TOT / TQT	●	●	Considerar estado sedación y conciencia y fuerza muscular (MRC)
Frecuencia respiratoria < 30	●	●	
Frecuencia respiratoria > 30	●	●	Analizar beneficios KTR
Saturación de O ² > 90%	●	●	
Saturación de O ² < 90% o PAFI < 300	●	●	Considerar beneficio de la verticalización (conectado o no a VM o

Figura 1b: Semáforo de atención segura en RC fase I (continuación).

y P6= deambulación entre 200 y 300 m, más subir y bajar dos pisos por las escaleras. Más detalles del protocolo en Tabla 1. Las sesiones fueron de intensidad liviana según la tabla de intensidades propuesta por el Colegio Americano de Medicina del Deporte¹⁶, con actividades e hitos motores hasta 3.5 METs¹⁷, monitorizándose que la percepción de esfuerzo a través de la escala de Borg modificada fuese entre 2-3, y resguardando un porcentaje de carga cardíaca máximo de 30% de la frecuencia cardíaca de reserva, considerado como frecuencia cardíaca de seguridad.

La recolección de datos se realizó diariamente en una planilla diseñada para este propósito que contenía información sobre características de los sujetos (edad, sexo), descripción de la intervención y días de hospitalización

TABLA 2: Características de los sujetos

VARIABLE	RESULTADO
Edad (años)	63.7 ± 10.7
Sexo (masculino)	72.81%
TIPO CIRUGÍA	
Revascularización	66%
Valvular o mixta	34%
DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN (MEDIANA)	
Mínimo	3
Máximo	55

Tabla 2: Características de los sujetos.

(Tabla 2). Las variables principales: días post-cirugía y el paso de rehabilitación alcanzado se registró al finalizar



cada atención. Para los días post cirugía se consideró el día de la cirugía según calendario como día cero y para definir el paso de rehabilitación alcanzado se utilizó el protocolo antes descrito.

Se utilizaron medidas de tendencia central y proporciones para describir las características de la muestra de estudio. Se realizó análisis estratificado para explorar las variables demográficas y clínicas relacionadas a la evolución de los pacientes. Se excluyeron del análisis los sujetos con datos de interés faltantes o menos de dos atenciones de RC durante la hospitalización.

Resultados:

En el período de marzo de 2016 a octubre de 2017 se realizaron 1033 atenciones kinésicas correspondientes a 230 pacientes. 73% de los pacientes eran hombres y el promedio de edad fue de 63.7 + 10.7 años, siendo las mujeres 3,9 años mayores que los hombres ($p < 0,05$). El 66% de los pacientes fue sometido a una cirugía de revascularización miocárdica significativamente más frecuente en hombres (71% en hombres vs 53% en mujeres), y el otro 34% fue sometido a una

cirugía valvular o mixta (cirugía valvular más revascularización). La mediana de hospitalización fue de 7 días, siendo 6 días en las cirugías de recambio valvular versus 7 en las cirugías de revascularización miocárdica ($p < 0,05$); no existió diferencia en los días de hospitalización según sexo.

La Figura 2 muestra la evolución de los pacientes por día y pasos alcanzados. Del total de atenciones realizadas el día 1, en el 53% de ellas se alcanzó el P1 –movilizaciones activas asistidas en cama– y en un 43% se logró el P2 –posición sedente al borde de la cama– (46% en hombres v/s 33% en mujeres). En las atenciones realizadas en el día 2, en un 51% se alcanzó el P2, mientras que en un 42% se alcanzó al menos el P3. En el día 3, en un 32,1% de las atenciones realizadas se logró el P3 –caminar en la unidad hasta 35 metros– y en un 44,78% se alcanzó al menos el P4. En el día 4, un 21,4% alcanzó el P4 –deambulacion hasta 100 m– y un 37,8% un paso superior. Los días 5-7, aproximadamente, el 50% logró al menos el P5. En las atenciones realizadas en sujetos que estuvieron hospitalizados 8 días o más, el 84% se distribuyó entre el paso 2 al 5,

Figura 2.

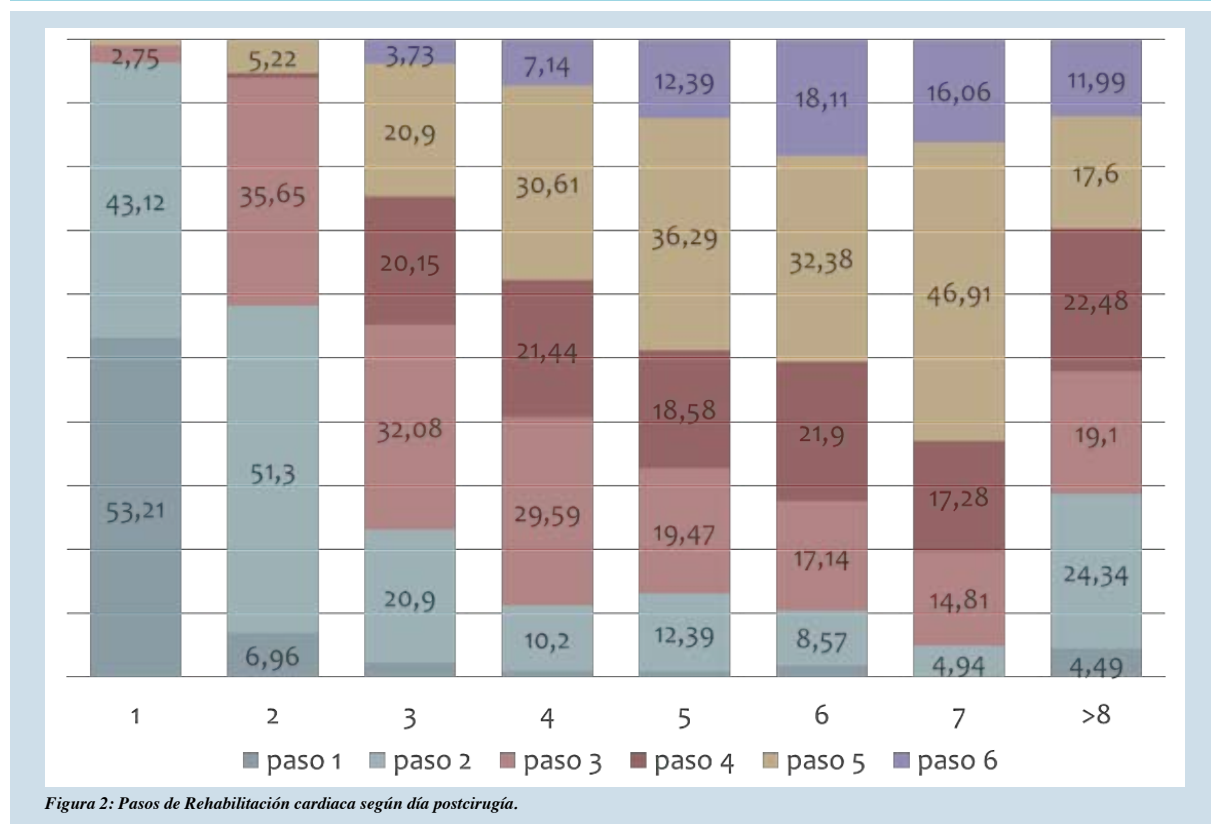


Figura 2: Pasos de Rehabilitación cardíaca según día postcirugía.



Figura 3.

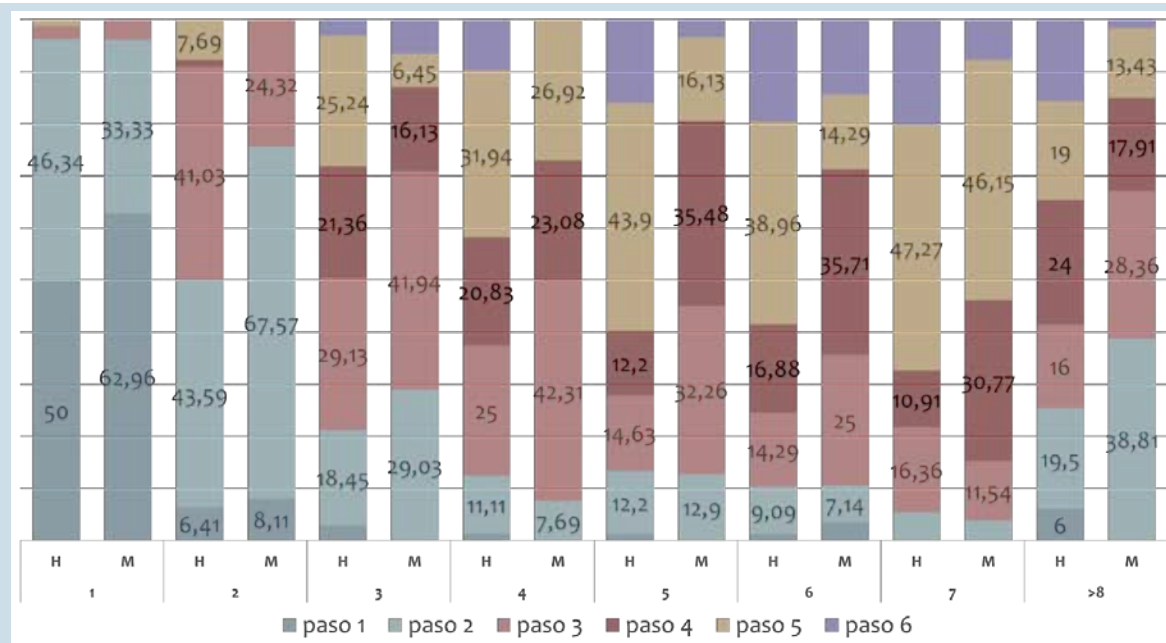


Figura 3: Pasos de Rehabilitación cardíaca según día postcirugía y sexo.

y el 16% restante en los pasos más extremos 1 o 6. En el 75% de las atenciones realizadas el día del alta, los sujetos alcanzaron al menos el P5.

En la progresión de los pasos de rehabilitación según sexo, se observó una tendencia positiva a favor del sexo masculino, alcanzando pasos mayores que las mujeres en todos los días post cirugía, como se muestra en detalle en la Figura 3.

Según el tipo de cirugía, se observó un comportamiento similar en el logro de pasos de rehabilitación en los días 1, 2 y 7, observándose una tendencia a alcanzar pasos mayores en sujetos sometidos a cirugía de revascularización versus cirugías valvulares en las atenciones realizadas entre los días 3-6. En las atenciones realizadas en sujetos hospitalizados ≥ 8 días, aproximadamente, el 50% de las atenciones se realizó con deambulación fuera de la unidad, independientemente del tipo de cirugía (ver Figura 4).

En cuanto a la presencia de elementos accesorios, se observó que, a medida que se avanza en el postoperatorio, el paciente se encuentra menos invadido y alcanza pasos mayores. Específicamente, se observó que en 11% de las sesiones que se realizaron en sujetos considerados como parcialmente invadidos (catéter venoso y arterial, drenajes, sonda Foley, sonda nasogástrica, elementos de oxigenoterapia) se alcanzó al menos el P4.

Discusión:

Nuestros resultados muestran que, si bien la progresión de los pasos de rehabilitación se relaciona de manera directamente proporcional al día post cirugía, no debiera ser considerado un planteamiento rígido y estricto de actuación, ya que el ritmo en el logro de los pasos también tuvo relación con el tipo de intervención y sexo del sujeto.

Respecto a la progresión de la rehabilitación según sexo, se demostró una tendencia positiva a favor del sexo masculino, en todos los días post cirugía. Nuestros hallazgos son consistentes con otros estudios. La observación más aceptada es que las mujeres que necesitan una intervención de cirugía cardíaca tienen mayor riesgo que los hombres, relacionada con su mayor edad, enfermedad más avanzada, más comorbilidades y área de superficie corporal más pequeña^{18,19}.

Según el tipo de cirugía observamos un comportamiento similar en el logro de pasos de rehabilitación en los primeros y últimos días de hospitalización, pero con una tendencia a alcanzar pasos mayores en sujetos sometidos a cirugía de revascularización versus cirugías valvulares en las atenciones realizadas entre el tercer y sexto días. Específicamente, en el caso de cirugías valvulares existen importantes diferencias entre hombres y mujeres en



Figura 4.

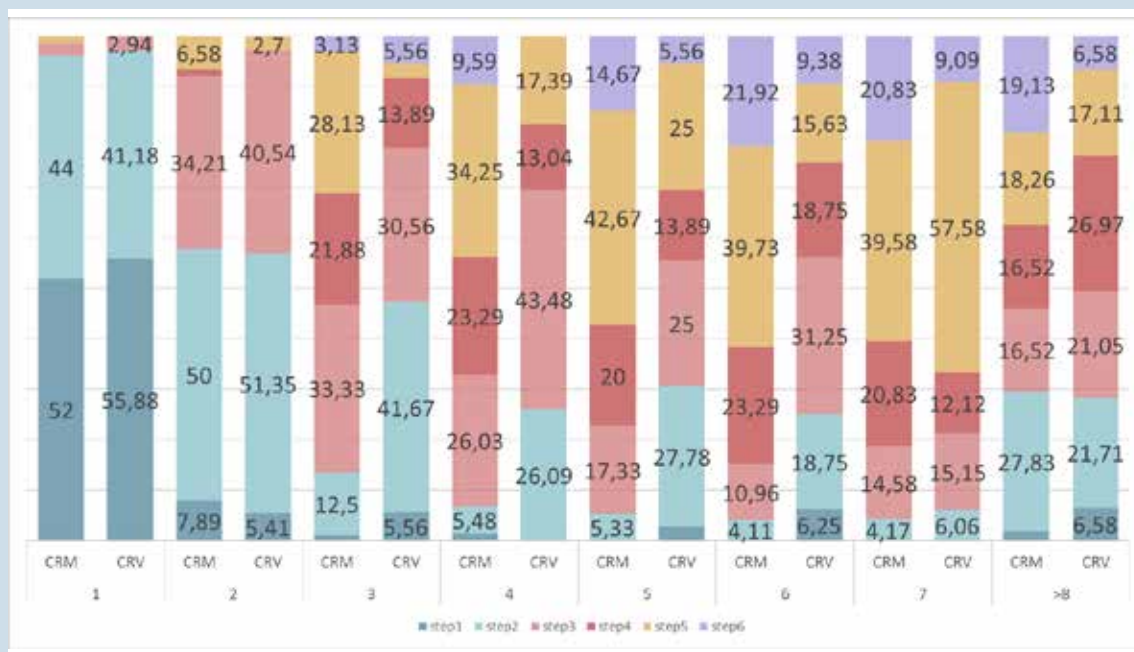


Figura 4: Pasos de Rehabilitación cardíaca según día postcirugía y tipo de cirugía.

cuanto a las características del paciente o de la intervención, siendo las pacientes de sexo femenino mayores, con una enfermedad más grave en el momento de la cirugía y, mayoritariamente, sometidas a recambios valvulares y en menor medida a reparación de la válvula¹⁸.

En cuanto a la relación entre el paso alcanzado y la presencia de elementos accesorios, se observó que si bien hay una tendencia a estar menos invadido según aumenta el día post operatorio, la presencia de elementos accesorios no limita en gran medida el logro de pasos de rehabilitación.

Otras características que pudieran asociarse con el logro de los pasos de rehabilitación, pero que no fueron consideradas en el presente trabajo, son relacionadas al sujeto (como la edad, comorbilidades, aptitud física, motivación o respuesta a la intervención), a la intervención (como complejidad, tiempo de cirugía y complicaciones), y al entorno de salud y terapeuta (como experiencia del terapeuta, coordinación del equipo de salud, características de la unidad), las cuales debieran ser consideradas en futuros estudios.

Otros estudios han reportado el progreso o movilizaciones realizadas durante la hospitalización en la fase I de RC. En el estudio de Winkelmann en 2015, se observó

que en cada día post cirugía los pacientes evolucionaban logrando pasos mayores, donde la bipedestación y marcha de 35 metros fue lo más utilizado⁶. En el estudio de Overend 2010 realizado en hospitales de Canadá, se reportó un alto porcentaje de sedestación al borde de cama en el primer día postoperatorio, y deambulación incluso fuera de la unidad desde el segundo día postoperatorio²⁰. Estos hallazgos difieren de lo encontrado en nuestro estudio lo que podría ser explicado, en parte, por el contexto de la atención, como el tipo de insumos utilizados para el drenaje mediastínico, los cuales no permiten la movilización más allá de la unidad del paciente, siendo el segundo día el más frecuente para el retiro de estos drenajes.

Esta propuesta de rehabilitación cardíaca fase I, basado en un protocolo de movilización temprana utilizando el "Semáforo de atención segura en RC" como parámetro de actuación para el logro de hitos motores, permite alcanzar el máximo hito motor posible en una atención favoreciendo la movilización precoz, lo que contribuye a la disminución de las complicaciones asociadas a la atención kinésica, considerado las características individuales en de cada paciente. Este abordaje basado en una evaluación diaria y que de ella se desprenda una atención segura para lograr hitos y no exclusivamente lo esperado por día de



evolución postcirugía, como se hace tradicionalmente, permite personalizar la atención diaria de los pacientes sin subestimar ni sobreestimar la rehabilitación.

Las limitaciones observadas en este reporte se basan en el carácter descriptivo del diseño, que no permite establecer asociaciones causales. Sin embargo, el tamaño de muestra, el marco temporal incluido y la pertinencia de los análisis, permiten tener una descripción adecuada de las experiencias de RC Fase I en un Hospital público de Chile.

Finalmente, se puede concluir que la progresión de los hitos motores durante la RC Fase I se observa proporcional al día de cirugía, con una tendencia a que los

hombres logren pasos mayores. En general, los sujetos sometidos a RC Fase I luego de una cirugía cardíaca, al momento del alta logran una independencia funcional que les permite caminar dos cuadras, bajar y subir un piso de escaleras.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de todo el equipo de salud de la Unidad de Paciente Crítico Cardiovascular del Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena; y en especial, a los internos de la carrera de Kinesiología de la Universidad de La Frontera que formaron parte de este equipo durante su práctica profesional.

Referencias

1. GO AS, MOZAFFARIAN D, ROGER VL, BENJAMIN EJ, BERRY JD, BORDEN WB, et al. AHA Statistical Update Heart Disease and Stroke Statistics — 2013 Update A Report From the American Heart Association WRITING GROUP MEMBERS. *Circulation*. 2013;January(2).
2. REICHERT HA, RATH TE. Cardiac Surgery in Developing Countries. *J Extra Corpor Technol* [Internet]. 2017 [cited 2018 May 14];49(2):98–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28638158>.
3. BUNTAINE AJ, SHAH B, LORIN JD, SEDLIS SP. Revascularization Strategies in Patients with Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-016-0756-3>
4. BANGALORE S, GUO Y, SAMADASHVILI Z, BLECKER S, XU J, HANNAN EL. Everolimus Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Patients With Diabetes Mellitus and Multivessel Disease. 2016;
5. RIBEIRO GS, TARTOF SY, OLIVEIRA DWS, GUEDES ACS, REIS MG, RILEY LW, et al. Surgery for Valvular Heart Disease : A Population-Based Study in a Brazilian Urban Center. 2012;7(5).



6. WINKELMANN ER, DALLAZEN F, BRONZATTI ABS, LORENZONI JCW, WINDMÖLLER P. Analysis of a STEPs adapted protocol in Cardiac Rehabilitation in Phase Hospital. *Rev Bras Cir Cardiovasc* [Internet]. 2014;40-8. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1678-9741.20140048>.
7. SANTOS PMR, RICCI NA, SUSTER ÉAB, PAISANI DM, CHIAVEGATO LD. Effects of early mobilisation in patients after cardiac surgery: a systematic review. *Physiotherapy*. 2017;103(1):1-12.
8. WHITE PD, MALLORY GK, SALCEDO-SALGAR J. The Speed of Healing of Myocardial Infarcts. *Trans Am Clin Clim Assoc*. 1936;52:97-105.
9. LAMERS HJ, DROST WS, KROON BJ, VAN ES LA, MEILINK-HOEDEMAKER LJ, BIRKENHÄGER WH. Early mobilization after myocardial infarction: a controlled study. *Br Med J* [Internet]. 1973 Feb 3 [cited 2016 Aug 20];1(5848):257-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4685317>.
10. LÓPEZ-JIMÉNEZ F, PÉREZ-TERZIC C, ZEBALLOS P, ANCHIQUE C, BURDIAT G, GONZÁLEZ K, et al. Consenso de Rehabilitación Cardiovascular y Prevención Secundaria de las Sociedades Interamericana y Sudamericana de Cardiología. *Rev Urug Cardiol*. 2013;28:189-224.
11. ANCHIQUE SANTOS CV, LOPEZ-JIMENEZ F, BENAÏM B, BURDIAT G, FERNANDEZ CORONADO R, GONZALEZ G, et al. Cardiac Rehabilitation in Latin America. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2014 Nov [cited 2017 Jun 27];57(3):268-75. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033062014001388>.
12. SANTIBÁÑEZ C. Situación actual de la rehabilitación cardíaca en Chile. *Rev Med Chile* [Internet]. 2012;140:561-8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012000500002
13. NYDAHL P, SRICHAROENCHAI T, CHANDRA S, KUNDT FS, HUANG M, FISCHILL M, et al. Safety of patient mobilization and rehabilitation in the intensive care unit: Systematic review with meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(5):766-77.
14. HODGSON CL, STILLER K, NEEDHAM DM, TIPPING CJ, HARROLD M, BALDWIN CE, et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Crit Care*. 2014;18(6):658.
15. FARDY PS, YANOWITZ FG. Rehabilitación Cardíaca. La forma física del adulto y las pruebas de esfuerzo. PAIDOTRIBO, editor. 2003. 414 p.
16. PESCATELLO L. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescripción. Ninth. 2014. 456 p.
17. AINSWORTH BE, HASKELL WL, WHITT MC, IRWIN ML, SWARTZ AM, STRATH SJ, et al. Compendium of Physical Activities: an update of activity codes and MET intensities. [cited 2017 Aug 4]; Available from: <http://www.juststand.org/portals/3/literature/compendium-of-physical-activities.pdf>
18. BLANKSTEIN R, WARD RP, ARNSDORF M, JONES B, LOU Y-B, PINE M. Female gender is an independent predictor of operative mortality after coronary artery bypass graft surgery: contemporary analysis of 31 Midwestern hospitals. *Circulation* [Internet]. 2005 Aug 30 [cited 2018 Jun 10];112(9 Suppl):I323-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16159840>.
19. LIN W-C, HO C-H, TUNG L-C, HO C-C, CHOU W, WANG C-H. Differences Between Women and Men in Phase I Cardiac Rehabilitation After Acute Myocardial Infarction A Nationwide Population-Based Analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 [cited 2017 Jun 27];95(3):e2494. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998261/pdf/med-95-e2494.pdf>.
20. OVEREND TJ, ANDERSON CM, JACKSON J, LUCY SD, PRENDERGAST M, SINCLAIR S. Physical therapy management for adult patients undergoing cardiac surgery: a canadian practice survey. *Physiother Can* [Internet]. 2010 [cited 2017 Dec 28];62(3):215-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21629599>



Evaluación de registros holter durante 19 horas en el contexto de la teoría de la probabilidad

Javier Rodríguez¹, Signed Prieto², Jaime Paéz³, Catalina Correa², Carlos Montenegro⁴, Jairo Cortés⁵, Mario Castro⁴

¹ Director del Grupo Insight. Centro de Investigaciones Clínica del Country. Bogotá, Colombia.

² Investigadora Grupo Insight. Centro de Investigaciones Clínica del Country. Bogotá, Colombia.

³ Ing. MSc. Director Grupo de Investigación NEOTIC. Facultad de Ingeniería. Universidad Cooperativa de Colombia. Bogotá, Colombia.

⁴ Ing. PhD. Investigador Grupo NEOTIC Facultad de Ingeniería. Universidad Cooperativa de Colombia. Bogotá, Colombia.

⁵ Ing. MSc. Investigador Grupo de Investigación NEOTIC. Facultad de Ingeniería. Universidad Cooperativa de Colombia. Bogotá, Colombia.

Recibido el 26 de diciembre 2018 / Aceptado el 10 de abril 2019

Rev Chil Cardiol 2019; 38: 20-28

Introducción: Previamente se desarrolló una nueva metodología de ayuda diagnóstica para los registros Holter fundamentada en los sistemas dinámicos y la teoría de probabilidad, a partir de la información registrada en 21 horas.

Objetivo: Evaluar la capacidad diagnóstica de esta metodología durante 19 horas, comparándola con los resultados convencionales del Holter y con los resultados del método matemático aplicado en 21 horas.

Materiales y Métodos: fueron evaluados 80 casos de pacientes mayores a 20 años, 10 con registro Holter normal y 70 diagnosticados de forma convencional con diferentes patologías cardíacas. Se establecieron los rangos para las frecuencias cardíacas y de número de latidos por hora en 21 y 19 horas; luego, se calculó la probabilidad de ocurrencia de estos, lo que

permitió diferenciar estados de normalidad y enfermedad aguda a partir de tres parámetros. Se comparó el diagnóstico físico-matemático con el diagnóstico convencional, tomado como Gold Standard.

Resultados: De los casos normales, dos presentaron probabilidad menor o igual a 0,217 y ocho probabilidades mayores o igual a 0,304; ningún caso de enfermedad aguda presentó valores con probabilidad menor o igual a 0,217, mientras que todos presentaron valores mayores o iguales a 0,304, tanto para los registros Holter evaluados en 21 como en 19 horas.

Conclusiones: Se confirmó la utilidad clínica de la metodología ante una reducción del tiempo de evaluación a 19 horas, obteniendo diagnósticos objetivos con base en la auto-organización matemática del fenómeno.

Correspondencia:
Dr. Javier Rodríguez Velásquez.
grupoinight2025@yahoo.es



Evaluation of 19-hour holter recordings in the context of probability theory

Background: a new method to help evaluate 21-hour holter recordings based on dynamic systems and the theory of probability was previously developed

Aim: to evaluate the diagnostic value of this methodology in the analysis of 19 hr compared to conventional holter analysis over a 21-hr recording.

Methods: the holter recordings of 80 subjects aged over 20 years old were analyzed. Ten subjects had a normal holter and 70 conventionally diagnosed as abnormal. Ranges for heart rate and number of beats in 21 or 19 hours were determined. The probability of their occurrence was calculated using 3 parameters. The mathematically derived diagnosis was compared

to the clinical diagnosis, considered a gold standard.

Results: Among normal cases the calculated probability was ≤ 0.217 in 2 cases and ≥ 0.304 in 8. No case with acute disease presented probability values ≤ 0.217 ; all had probability values ≥ 0.304 , both in 21 and 19 hour recordings.

Conclusion: the mathematical methodology described was clinically useful allowing a reduction in recording time from 21 to 19 hr. Clinical diagnosis may be inferred from the mathematical organization of a holter recording.

Keywords: holter recording, heart rate, probability theory.



Introducción:

Diferentes teorías físico-matemáticas han permitido obtener soluciones a problemas clínicos específicos. Dentro de ellas, se encuentra la teoría de los sistemas dinámicos¹⁻³. Esta estudia el estado y evolución de los sistemas. Las representaciones geométricas de la evolución del sistema son denominadas atractores y se evidencian en un espacio matemático denominado espacio de fase^{1,3}; estas representaciones geométricas pueden presentar un comportamiento periódico, caótico o puntual. En oposición a las concepciones tradicionales de la fisiología⁴, se ha encontrado que, en medicina, las variables que describen la dinámica cardíaca son asociadas a atractores caóticos⁵⁻⁷.

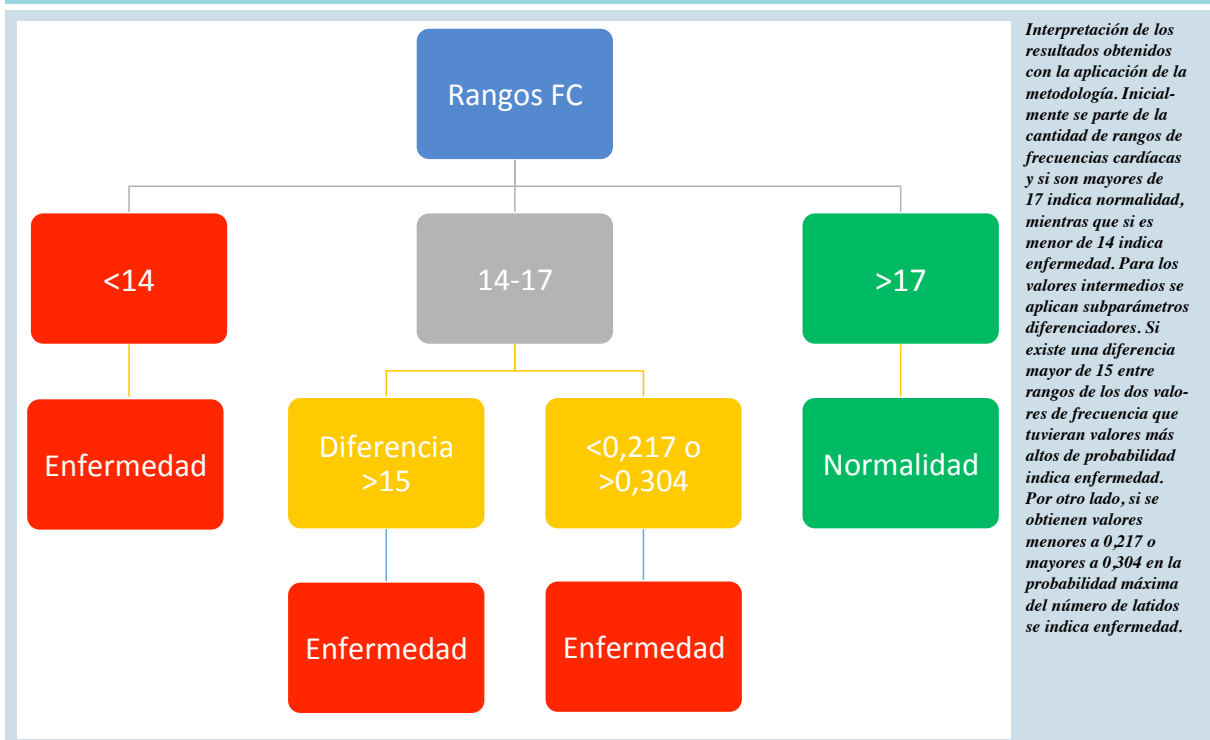
Entre el grupo de enfermedades no transmisibles se encuentran las Enfermedades Cardio Vasculares (ECV), que representan la mayor cantidad de muertes según la Organización Mundial de la salud (OMS), con una tasa de mortalidad que asciende a 30% a nivel mundial y abarcando diagnósticos como las cardiopatías y los accidentes vasculares cerebrales⁸.

Por medio del monitoreo Holter, es posible registrar cualquier alteración que se presente en un periodo de 24 a 48 horas o 14 días¹⁰. La complejidad de la interpretación de estos resultados obstaculiza el desarrollo de algoritmos

que permitan automatizar los diagnósticos, a pesar de que existen protocolos con la finalidad guiar el dictamen clínico. Surge, entonces, la necesidad de proponer nuevas metodologías objetivas y reproducibles que solventen las limitaciones actuales del diagnóstico de las patologías cardíacas. Uno de los primeros estudios diseñados en el contexto de las dinámicas no lineales estableció una nueva concepción de salud-enfermedad, al estudiar la fisiología cardíaca por medio de la teoría de los sistemas dinámicos¹¹, asociando un comportamiento muy estable o bien muy aleatorio a un estado patológico, mientras que la normalidad se asoció a un estado intermedio entre estos dos comportamientos. Partiendo de esta base y por medio del análisis de medidas fractales, se propusieron índices predictores de mortalidad en pacientes que han sufrido infarto agudo de miocardio (IAM) con fracción de eyección (FE) reducida, siendo éste un parámetro más confiable que la variabilidad del RR¹².

La literatura médica actual ha dado a conocer trabajos de investigación desarrollados para caracterizar la dinámica cardíaca en el contexto de la teoría de los sistemas dinámicos¹³ y la teoría de la probabilidad¹⁴⁻¹⁶. Uno de estos trabajos analiza el número de rangos de aparición del número de latidos mínimos, máximos y total de latidos durante 21 horas, mediante una metodología funda-

Figura 1.





mentada en la teoría de la probabilidad. Los resultados de este estudio permitieron hacer distinciones matemáticas entre estados de normalidad y enfermedad, así como la evolución hacia alguno de estos dos estados. Posteriormente, se confirmó la reproductibilidad y aplicabilidad clínica de la metodología en un estudio ciego, hallando valores de sensibilidad y especificidad del 100% y coeficiente Kappa de 115. Adicionalmente, un estudio llevado a cabo en pacientes con y sin tratamiento de metoprolol confirmó la efectividad del método para evaluar el impacto de tratamientos farmacológicos en pacientes con diferentes tipos de arritmia cardíaca¹⁶.

El propósito de este trabajo es disminuir el tiempo de evaluación necesario para obtener un diagnóstico objetivo mediante la metodología basada en la teoría de la probabilidad y la teoría de los sistemas dinámicos¹⁴, reduciendo el registro de la dinámica cardíaca de 21 horas a 19, con el fin de facilitar a futuro su aplicabilidad clínica.

Materiales y métodos:

Definiciones

Rango de frecuencia cardíaca: intervalo de 5 latidos/minuto del cual se obtiene el valor de la frecuencia cardíaca.

Rango del número de latidos: rango de 250 latidos en el que se encuentra el número total de latidos de cada hora.

Probabilidad del Rango: cociente entre la frecuencia de un rango medido N y el total de repeticiones de los rangos medidos N.

$$P(A) = \frac{\text{Repeticiones del rango } r}{\text{Total de repeticiones de los rangos medidos}} = \frac{N_r}{N}$$

Población

Se analizaron 80 registros Holter provenientes de bases de datos del grupo Insight de individuos con edad superior a los 20 años 10 de sujetos con registro Holter evaluados como normales y 70 con un diagnóstico electrocardiográfico que indicaba alteración en el comportamiento de la dinámica cardíaca. Dichos diagnósticos fueron emitidos por un cardiólogo experto de acuerdo con los parámetros clínicos convencionales.

Procedimiento

Inicialmente, se enmascararon los diagnósticos establecidos por el experto clínico. Se tomaron los valores máximos, mínimos e intermedios de la frecuencia cardíaca du-

rante 19 y 21 horas. Dichos valores fueron divididos en rangos de cinco latidos por minuto, con el fin de calcular la probabilidad del número de frecuencias obtenidas en cada rango con respecto al total de frecuencias de cada registro Holter. Posteriormente, se cuantificó el número de rangos de las frecuencias cardíacas en cada paciente, la diferencia entre los rangos de los dos valores de frecuencia con probabilidad más elevada y la sumatoria de las probabilidades de estos valores. Así mismo, se evaluó la probabilidad del número total de latidos por hora mediante rangos de 250 latidos, en 21 y 19 horas, estableciendo la máxima probabilidad evidenciada en cada registro; también, se evaluó el número de latidos mínimo y máximo. Los valores encontrados se analizaron con base en los 3 parámetros diagnósticos previamente establecidos¹⁴, y que son descritos a continuación, en aras de determinar el diagnóstico matemático de cada dinámica: Valores mayores a 17 en el número de rangos de frecuencia cardíaca (Figura 1) son indicativos de normalidad; valores menores de 14 son indicativos de enfermedad. Para establecer el diagnóstico de los valores intermedios se aplica el parámetro 2, formado por dos subparámetros que son aplicados de manera simultánea: a) si se evidencia una diferencia mayor o igual a 15 entre los rangos de los dos valores de frecuencia que tuvieron los valores más elevados de probabilidad, se establece el diagnóstico de enfermedad. b) Valores de probabilidad iguales o menores a 0,217 o mayores o iguales a 0,304 presentes en la probabilidad máxima del número de latidos indican enfermedad. Con esto se establece la evaluación, de forma tal que, si únicamente se presenta el parámetro a), se diagnostica enfermedad; si se presentan simultáneamente los parámetros a) y b), hay enfermedad; si únicamente se presenta el parámetro b, se trata de un estado evolutivo hacia la enfermedad; si se presenta el parámetro b y un número de latidos inferior a 3.000 o mayor a 6.250, hay enfermedad. Parámetro 3, cuando se encuentran valores superiores a 0,319 en la suma de las dos probabilidades de mayor frecuencia, se establece el diagnóstico de enfermedad; también, cuando se presenta una de las siguientes opciones: los subparámetros a) y b) del parámetro 2 también presentan valores relacionados con enfermedad; el parámetro b es indicativo de enfermedad; o se registra un número mayor a 6 250 latidos o inferior a 3 000 en una hora, y el parámetro b se asocia a enfermedad¹⁴. Finalmente, se realizó una comparación entre los diagnósticos matemáticos obtenidos en 21 y 19 horas, con el fin de establecer similitudes y/o diferencias entre ambos.



Análisis estadístico

Para efectos del análisis estadístico se tomó como Gold Standard el diagnóstico establecido por el cardiólogo experto. Se comparó dicho diagnóstico con los resultados establecidos por el método matemático en 19 horas, a través del cálculo de especificidad y sensibilidad. Dichas mediciones fueron establecidas a partir de una clasificación binaria: los verdaderos positivos (VP) corresponden al número de registros evaluados como patológicos mediante el método matemático y los parámetros clínicos convencionales. Los falsos positivos (FP) corresponden al número de registros Holter cuyo diagnóstico matemático indica anormalidad, mientras que la evaluación clínica es de normalidad. Los falsos negativos (FN) son el número de registros Holter evaluado por el experto clínico como normales y cuyos valores matemáticos indican anormalidad. Finalmente, los verdaderos negativos (VN) corresponden al número de registros Holter evaluados por el cardiólogo como normales y cuyos valores matemáticos indican normalidad.

Con el fin de establecer la concordancia entre el diagnóstico matemático y el clínico convencional se calculó el coeficiente Kappa, mediante la siguiente ecuación:

$$K = \frac{Co - Ca}{To - Ca}$$

Donde:

Co: corresponde al número de concordancias observadas, (el número de casos clasificados igualmente, mediante la metodología matemática y los parámetros clínicos convencionales). To: corresponde a la totalidad de observaciones (el total de casos tanto normales como patológicos). Ca: corresponde a las concordancias atribuidas al azar, calculadas mediante la siguiente ecuación:

$$Ca = \left[\frac{f_1 C_1}{To} + \frac{f_2 C_2}{To} \right]$$

Donde f_1 corresponde al número de casos con valores matemáticos indicativos de normalidad; C_1 representa el número de casos diagnosticados clínicamente como normales; f_2 representa el número de casos diagnosticados como patológicos de acuerdo con los valores matemáticos; C_2 es el número de casos diagnosticados clínicamente como patológicos y To representa la totalidad de casos.

Resultados

El diagnóstico clínico de 10 de los 80 registros Holter evaluados durante 21 y 19 horas seleccionados para el estudio se puede ver en la Tabla 1. Los valores de la

Tabla 1. Diagnósticos clínicos del reporte de 10 de los registros Holter seleccionados para el estudio

No.	Datos clínicos
1	Bradycardia con presencia de vértigo y disnea
2	Estudio dentro de los límites normales
3	Arritmias por severo compromiso de la función
4	Bradycardia
5	Síncope en estudio
6	Estudio dentro de los límites normales
7	Infarto agudo de miocardio
8	Infarto agudo de miocardio
9	Dolor torácico taquiarritmia paroxística
10	Arritmia cardiaca

frecuencia cardiaca para los registros Holter evaluados en 21 horas variaron entre 30 y 160 Lat/min, siendo en total 27 rangos (Tabla 2). Los valores de la probabilidad que corresponden a los rangos evaluados en 21 horas variaron entre 0 y 0,489 (Tabla 2). El número total de latidos por hora tomó valores contenidos dentro de 20 rangos, entre 2 000 y 6 750 Lat/hora (Tabla 3). Las probabilidades halladas para el número total de latidos por hora variaron entre 0 y 0,524. Los valores de la probabilidad correspondientes a los rangos evaluados en 19 horas variaron entre 0 y 0,472. Los registros Holter evaluados en 19 horas variaron entre 45 y 190 Lat/min con un total de 30 rangos (Tabla 3). El número total de latidos por hora tomó valores contenidos dentro de 30 rangos, entre 2 000 y 9 250 Lat/hora. Las probabilidades halladas para el número total de latidos por hora variaron entre 0 y 0,526 (Tabla 3) Entre los casos normales, se encontraron dos casos con probabilidad menor o igual a 0,217 y ocho con probabilidad mayor o igual a 0,304; se evidenció que ningún caso de enfermedad aguda presentó valores con probabilidad menor o igual a 0,217, mientras que todos presentaron valores mayores o iguales a 0,304, tanto para los registros Holter evaluados en 21 como en 19 horas (Tabla 3). En cuanto a los pacientes evaluados con los parámetros diagnósticos se encontró que la dinámica cardíaca de los pacientes 3 y 10 presentan dos estados en el tiempo. El paciente No 3, en 19 horas tiene un diagnóstico matemático de enfermedad (E), en cambio en 21 horas el estado es de evolución a la enfermedad (V). El paciente No 10 tiene un diagnóstico matemático de evolución a la enfermedad (V), y en 21 horas el estado es de enfermo (E). Estos resultados muestran que sin importar si hay un



Tabla 2. Distribución de los valores de la probabilidad calculados a partir de los valores de la frecuencia cardíaca durante 21 y 19 horas, para los 10 registros Holter de la Tabla 1. En la primera columna se acotaron las frecuencias cardíacas en rangos, que acorde a la metodología, son de 5 latidos por minuto, pero se exhiben rangos de mayor tamaño para agrupar mayores cantidades de valores de probabilidad. Para cada registro Holter se anotaron los valores de probabilidad para cada rango indicando el máximo valor de probabilidad obtenido. Se señala en gris el primer registro Holter para cada hora. RFC: rango de frecuencias cardíacas.

RFC	21 horas										19 horas									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	0,044-	0,014-	0,03	0-	0,102-	0-	0,070-	0-	0-	0,056-	0,054	0,035-	0-	0,119	0	0	0-	0-0,07	0-	
55	0,489	0,042	0,136	0,167	0,184	0,042	0,085	0,167	0,167	0,472	0,054	0,228	0,185	0,119	0	0	0,089	0-0,07	0,193	
60	0-	0,042-	0,045-	0,106-	0,020-	0,014-	0,085-	0,111-	0,121-	0-	0,054	0,035-	0,111-	0,024	0,018-	0	0,054-	0,105-	0,123-	
70	0,200	0,056	0,136	0,227	0,122	0,042	0,127	0,403	0,167	0,194	0,054	0,158	0,241	0,024	0,054	0	0,107	0,368	0,158	
75	0-	0,014-	0,015-	0,015-	0,102-	0,028-	0,127-	0,085-	0,014-	0,030-	0-	0-	0-	0,095	0,054	0-	0,036-	0,018-	0,035-	
85	0,044	0,028	0,030	0,076	0,143	0,085	0,211	0,127	0,056	0,045	0,056	0,054	0,018	0-0,13	0,095	0,054	0,089	0,143	0,053	
90	0	0	0,045-	0,015-	0,02	0,099	0,141	0,056	0,014	0,045	0	0,018	0,14	0,093	0,024	0,071-	0,071-	0,071-	0-	
100	0	0	0,121	0,076	0,02	0,099	0,141	0,056	0,014	0,045	0	0,018	0,14	0,093	0,024	0,089	0,196	0,125	0,018	
105	0-	0,014	0-	0-	0	0,014-	0-	0	0	0-	0	0	0,035	0	0	0,018-	0-	0-	0-	
125	0,022	0,014	0,045	0,015	0	0,07	0,155	0	0	0,076	0	0	0,035	0	0	0,089	0,214	0,036	0-0,07	
130	0	0,085	0	0	0	0,014-	0	0	0	0-	0	0	0	0	0,018-	0	0	0	0-	
150	0	0,085	0	0	0	0,085	0	0	0	0,015	0	0	0	0	0,089	0	0	0	0,018	
>155	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Máximo	0,489	0,085	0,197	0,227	0,184	0,099	0,211	0,127	0,403	0,167	0,472	0,089	0,228	0,241	0,214	0,089	0,214	0,143	0,368	

Tabla 3. Distribución de los valores de la probabilidad calculados a partir de la cantidad de latidos cardíacos durante 21 y 19 horas, para los 10 registros Holter de la Tabla 1. En la primera columna se acotaron las frecuencias cardíacas en rangos, que acorde a la metodología, son de 250 latidos por minuto, pero se exhiben rangos de mayor tamaño para agrupar mayores cantidades de valores de probabilidad. Se señala en gris el primer registro Holter para cada hora RL: rangos de latidos.

RL	21 horas										19 horas									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2000	0-	0	0	0	0-	0	0	0	0,04	0	0-	0	0	0	0-	0	0	0	0-	0
3000	0,429	0	0	0	0,318	0	0	0	0,04	0	0,5	0	0	0	0,368	0	0	0	0,053	0
3250	0,083	0,136	0,091	0-	0,042	0	0,083	0-	0-	0-	0-	0-	0-	0-	0-	0-	0,105	0-	0-	
4250	0,167	0,455	0,455	0,318	0,125	0	0,333	0-0,5	0,409	0	0	0,211	0,526	0,444	0,368	0,105	0	0,421	0,474	
4500	0	0,042	0-	0-	0-	0-	0-	0-	0-	0	0,053	0	0	0	0-	0-	0-	0-	0-	
5500	0	0,167	0,045	0,045	0	0,208	0	0	0,46	0	0	0,158	0	0	0	0,211	0,474	0	0,053	
5750	0	0	0	0	0	0,04-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,053	0	0	0	
6250	0	0	0	0	0	0,08	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,105	0	0	0	
>6500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

estado de evolución a la enfermedad o enfermedad, la dinámica cardíaca durante 21 horas se encuentra atrapada dentro de los rangos matemáticos que definen la enfermedad (ver Tabla 4). También, se evidencia la capacidad del método de establecer evolución de las patologías cardíacas, lo cual sería útil en el seguimiento de pacientes. Se obtuvieron valores de sensibilidad y especificidad del 100% y el coeficiente Kappa fue de 1.

Discusión:

Este es el primer trabajo que evidencia la capacidad diag-

nóstica de una metodología fundamentada en la teoría de la probabilidad y los sistemas dinámicos durante 19 horas, en un marco de un estudio ciego con 80 casos. Se corrobora su utilidad diagnóstica, alcanzando los mayores valores de sensibilidad y especificidad, y un coeficiente Kappa igual a 1. Se trata de un diagnóstico matemático útil en cualquier caso particular pues se fundamenta en el orden matemático que subyace al fenómeno y no en parámetros poblacionales. Los parámetros matemáticos diferencian completamente estados cardíacos normales de anormales, siendo de utilidad para determinar la efec-



Tabla 4. Diagnóstico matemático realizado a partir de los rangos de la frecuencia cardíaca registrada durante 21 y 19 horas para los 10 registros Holter de la Tabla 1. Se exhiben el número de rangos de frecuencias cardíacas (R), los valores de las sumatorias de probabilidad (S) y a continuación los subparámetros diferenciadores de las dinámicas cardíacas como la diferencia entre los rangos de los dos valores de frecuencia con probabilidad más elevada (D), el valor máximo de la probabilidad calculado y si esta es $\leq 0,217$ o $\geq 0,304$ con lo cual finalmente se llega al diagnóstico matemático (DxM).

No. Número de caso; R: número de rangos; S: sumatoria de probabilidad; D: diferencia entre los rangos de los dos valores de frecuencia con probabilidad más elevada; Máx P: valor máximo de la probabilidad calculado; DxM: diagnóstico matemático; E: enfermedad; N: normal; V: evolución a la enfermedad.

No.	21 horas								19 horas							
	R	S	> 0,319	D	Máx P	P. Lat		DxM	DxM	P. Lat		Máx P	D	> 0,319	S	R
						$\leq 0,217$	$\geq 0,304$			$\geq 0,304$	$\leq 0,217$					
1	13	0,333	X	10	0,455		X	E	E	X		0,5	15	X	0,667	6
2	22	0,155		5	0,292	X		N	N		X	0,211	10		0,161	20
3	16	0,288		10	0,409		X	V	V	X		0,526	10	X	0,386	12
4	7	0,689	X	15	0,524		X	E	E	X		0,444	5	X	0,426	7
5	8	0,708		5	0,227		X	E	E	X		0,368	25	X	0,381	10
6	20	0,197		5	0,25	X		N	N		X	0,211	5		0,179	17
7	7	0,38	X	5	0,48		X	E	E	X		0,474	15	X	0,411	7
8	12	0,254		10	0,333		X	E	E	X		0,421	10		0,268	12
9	10	0,397	X	5	0,455		X	E	E	X		0,474	5	X	0,684	8
10	10	0,347	X	35	0,318		X	E	E	X		0,368	10	X	0,351	16

tividad de tratamientos, así como la evolución del paciente en rangos menores de tiempo. Adicionalmente, al analizar diferentes parámetros tanto respecto a la frecuencia cardíaca como al número de latidos, permite evidenciar alteraciones leves potencialmente significativas, no detectadas mediante parámetros convencionales.

Esta metodología, basada en las leyes de la probabilidad, se consolida como una forma de evaluar los patrones cardíacos obtenidos en el Holter sin emplear un número elevado de parámetros. Su mayor utilidad radica en que podría ser incorporada automáticamente en dispositivos electrónicos de electrocardiografía continua, aprovechando su carácter puramente matemático para obtener diagnósticos de elevada precisión¹⁴, sin depender de factores epidemiológicos. Su incorporación al ámbito clínico sería útil, tanto en el diagnóstico, como en el seguimiento continuo de pacientes a nivel ambulatorio y hospitalario, tanto en las Unidades de Cuidado Intensivo, como en las alas hospitalarias estándar. Sin embargo, se requieren estudios con mayores cantidades de pacientes para confirmar su capacidad diagnóstica.

Cabe destacar que el método matemático arroja que un número de latidos inferior a 3.000 o superior a 6.250 es indicativo de evolución hacia la enfermedad. Ello sugeriría su utilidad en casos de patologías subdiagnosticadas o en las cuales los pacientes aún no exhiban síntoma. Ello orientaría a indicar seguimiento del paciente; incluso, el método podría emplearse para evaluar la respuesta de los pacientes a las intervenciones terapéuticas.

Una rama de la cardiología ha centrado sus esfuerzos en el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con el propósito de indicar diagnósticos y predicciones de interés clínico^{10,12,18,19}; Por ejemplo, bajos valores de los parámetros como el SDNN, del que se parte como Gold Standard para estratificar el riesgo cardíaco en mediciones de 24 horas, parecen asociarse a mortalidad en sepsis²⁰ y a mayor mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos²¹ si sus valores se encuentran menores a 50²². Sin embargo, hasta el momento esto no se ha demostrado rigurosamente como cierto para este parámetro ni para otros como pNN50, NN, sNN50,²³. Siendo así, esta perspectiva no permite el establecimiento de diferencias y diagnósticos precisos en cada caso particular y más aún, que requieren de valores normalizados locales para cada parámetro, necesitando de estudios poblacionales significativos para caracterizar y validar cada parámetro. En este trabajo se presenta un método cuantitativo que permite diferenciar dinámicas cardíacas normales de anormales con base en la autoorganización matemática intrínseca del sistema, independiente de factores de riesgo y otros epidemiológicos locales.

Desde esta perspectiva acausal, se han desarrollado otras metodologías diagnósticas predictivas. Tal es el caso de una metodología basada en la ocupación de los atractores cardíacos caóticos en el espacio fractal de Box- Counting, que tiene la capacidad de diferenciar entre estados agudos, crónicos y normales, incluso en pacientes cursando con infarto agudo de miocardio, alcanzando va-



lores de sensibilidad y especificidad del 100%¹³. Continuando con esta línea de investigación, se ha desarrollado otras metodologías fundamentadas en la probabilidad, la entropía y las proporciones de la entropía, que permite hacer diagnósticos certeros²⁴ y cuya utilidad fue corroborada en diferentes poblaciones, incluyendo pacientes de la UCI. En el caso de un paciente con una estancia de 15 días en la Unidad de Cuidado Intensivo, se predijo mediante este método la evolución hacia el deterioro, aun cuando clínicamente no se evidenciaba lo anterior, mostrando la utilidad de las metodologías físicas y matemáticas, y su capacidad de evaluar cuantitativamente los sistemas cardíacos²⁵.

Otros estudios en medicina realizados en los marcos de las observaciones anteriores han permitido realizar predicciones y establecer diagnósticos en la morfometría arterial²⁶ y celular²⁷, la hematología²⁸, o la infectología, en la predicción del número de linfocitos TCD4 en pacientes cursando con infección por el VIH²⁹. También, se han realizado predicciones de mortalidad en la UCI³⁰. Estas investigaciones evidencian la importancia de la implementación de metodologías matemáticas en la medicina.

Agradecimientos:

Este artículo es resultado del proyecto INV 1950 financiado por la Universidad Cooperativa de Colombia, sede Bogotá. Agradecemos a los Doctores Fernando Colmenares, Director de Investigaciones; Leonardo Galindo, Director DINAI Nacional; Andrés Mena, Director DINAI Bogotá; Eva Prada, Directora de Sede Bogotá; y Edgar López, Decano de la Facultad de Ingeniería, por su apoyo a nuestras investigaciones.

Extendemos nuestro agradecimiento al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, a la Doctora Adriana Lizbeth Ortiz, epidemióloga, y Silvia Ortiz, enfermera jefe, y a los Doctores Tito Tulio Roa, Director de Educación Médica; Jorge Alberto Ospina, Director Médico; y Alfonso Correa, Director del Centro de Investigaciones, por el apoyo a nuestro grupo de investigación.

Descargos de Responsabilidad

El presente resultado hace parte de los productos del proyecto INV 1950 financiado por la Universidad Cooperativa de Colombia.

Dedicatoria

A nuestros hijos.

Referencias

- 1 PEITGEN H, JURGENS H, SAUPE D. Chaos and fractals; new frontiers of science. New York: Springer; 1992.
- 2 PEITGEN H, JURGENS H, SAUPE D. Strange attractors, the locus of chaos. En: Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. Springer-Verlag. New York; 1992. pp. 655-768.
- 3 DEVANEY R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. Reading Mass.: Addison- Wesley 1992.
- 4 DENTON T, DIAMOND G, HELFANT R, KHAN S, KARAGUEUZIAN H. Fascinating rhythm: A primer on chaos theory and its application to cardiology. Am Heart J 1990; 6(1): 1419-1440.
- 5 WEST BJ. Fractal physiology and chaos medicine. London. World Scientific Publishing Co. 1990.
- 6 GOLDBERGER A. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. Lancet 1996; 347: 1312-1314.
- 7 GOLDBERGER AL, RIGNEY DR, WEST BJ. Chaos and fractals in human physiology. Sci Am 1990; 262: 42-49.
- 8 OMS- Centro de prensa. Enfermedades Cardiovasculares. Nota informativa Enero de 2011. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>. Acceso: Abril de 2012.
- 9 PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. All rights reserved. Las enfermedades no transmisibles (ENT), nuestro reto. Disponible en: https://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=1756:las-enfermedades-no-transmisibles-ent-nuestro-reto&Itemid=487



- 10 BARRET PM, KOMATIREDDY R, HAASER S, TOPOL S, SHEARD J, ENCINAS J, et al. Comparison of 24-hour Holter Monitoring with 14-day Novel Adhesive Patch Electrocardiographic Monitoring. *Am J Med.* 2014;127(1): 10.1016/j.amj-med.2013.10.003.
- 11 GOLDBERGER AL. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and angin. *PNAS* 2002; 99: 2466-2472.
- 12 HUIKURI H, MÁKIKALLO T, PENG CH, GOLDBERGER A, HINTZE U, MOLLER M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 47.
- 13 RODRÍGUEZ J, PRIETO S, CORREA C, DOMÍNGUEZ D, PARDO JM, MENDOZA F, et al. Clinical application of a cardiac diagnostic method based on dynamic systems theory. *Res J Cardiol* 2017; 10(Issue 1):1-7.
- 14 RODRÍGUEZ J, CORREA C, ORTIZ L, PRIETO S, BERNAL P, AYALA J. Evaluación matemática de la dinámica cardiaca con la teoría de la probabilidad. *Rev Mex Cardiol.* 2009; 20 (4):183-9.
- 15 RODRÍGUEZ J, CORREA C, PRIETO S, BERNAL P, FORERO G, SALAZAR G, et al. Confirmación del método de ayuda diagnóstica de la dinámica cardiaca de aplicación clínica desarrollado con base en la teoría de la probabilidad. *Rev MED* 2011; 19 (2): 167-178.
- 16 RODRÍGUEZ J, PRIETO P, MENDOZA F, PINILLA L, CORREA C, SORACIPA Y, et al. Evaluación probabilista de la dinámica cardiaca arritmica con y sin metoprolol. *CES Med* 2017; 31(2):144-154.
- 17 BODAPATI RK, KIZER JR, KOP WJ, KAMEL H, STEIN PK. Addition of 24-Hour Heart Rate Variability Parameters to the Cardiovascular Health Study Stroke Risk Score and Prediction of Incident Stroke: The Cardiovascular Health Study. *JACC Heart failure.* 2017;5(6):423-431. doi:10.1016/j.jchf.2016.12.015.
- 18 ERNST G. Hidden Signals—The History and Methods of Heart Rate Variability. *Frontiers in Public Health.* 2017;5:265. doi:10.3389/fpubh.2017.00265.
- 19 WALLÉN MB, HASSON D, THEORELL T, CANLON B, OSIKA W. Possibilities and limitations of the Polar RS800 in measuring heart rate variability at rest. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(3):1153-65. doi: 10.1007/s00421-011-2079-9.
- 20 De CASTILHO FM, RIBEIRO ALP, NOBRE V, BARROS G, De SOUSA MR. Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: A systematic review. *PLoS ONE.* 2018;13(9): e0203487. DOI: 10.1371/journal.pone.0203487.
- 21 MORIDANI MK, SETAREHDAN SK, NASRABADI AM, HAJINASROLLAH E. Analysis of heart rate variability as a predictor of mortality in cardiovascular patients of intensive care unit. *Biocybernetics and Biomedical Engineering.* 2015;35(4):217-226. DOI: 10.1016/j.bbe.2015.05.004
- 22 SHAFFER F, GINSBERG JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Fron Public Health.* 2017;5:258. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258.
- 23 WU L, JIANG Z, LI C, SHU M. Prediction of heart rate variability on cardiac sudden death in heart failure patients: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2015;174(3):857-860. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.176
- 24 RODRÍGUEZ J. Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardiacos: Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardiaca de aplicación clínica. *Rev Colomb Cardiol.* 2010; 17:115-129.
- 25 RODRÍGUEZ J, PRIETO S, BERNAL P, IZASA D, SALAZAR G, CORREA C, et al. Entropía proporcional aplicada a la evolución de la dinámica cardiaca. Predicciones de aplicación clínica. En: Rodríguez LG, Coordinador. *La emergencia de los enfoques de la complejidad en América Latina: desafíos, contribuciones y compromisos para abordar los problemas complejos del siglo XXI.* Tomo 1,1a ed. Buenos Aires: Comunidad Editora Latinoamericana; 2015. p. 315-44.
- 26 RODRÍGUEZ J, PRIETO S, CORREA C, BERNAL P, PUERTA G, VITERY S, et al. Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. *BMC Medical Physics.* 2010;10:1-6.
- 27 RODRÍGUEZ J, PRIETO S, CORREA C, DOMINGUEZ D, CARDONA DM, MELO M. Geometrical nuclear diagnosis and total paths of cervix cell evolution from normality to cancer. *J Can Res Ther* 2015; 11(1): 98-104.
- 28 CORREA C, RODRÍGUEZ J, PRIETO S, ÁLVAREZ L, OSPINO B, MUNÉVAR A, et al. Geometric diagnosis of erythrocyte morphophysiology: Geometric diagnosis of erythrocyte. *J. Med. Med. Sci.* 2012; 3(11): 715-720.
- 29 RODRÍGUEZ J, PRIETO S, CORREA C, PÉREZ C, MORA J, BRAVO J, et al. Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count. *BMC Medical Physics.* 2013;13:3.
- 30 RODRÍGUEZ J. Dynamical systems applied to dynamic variables of patients from the Intensive Care Unit (ICU). Physical and mathematical Mortality predictions on ICU. *J.Med.Med. Sci.* 2015; 6(8): 102-108.



Policistina-1 protege a los cardiomiocitos de la necrosis inducida por estrés mecánico

Cristián Espinoza¹, Magda C. Díaz^{1,2,3}, Magdalena González^{1,2}, Ivonne Olmedo¹, Zully Pedrozo^{1,2,4}.

¹ Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

² Advanced Center for Chronic Disease (ACCDiS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas & Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

³ Grupo de Investigación en Ciencias Básicas y Clínicas de la Salud. Pontificia Universidad Javeriana de Cali, Cali, Colombia.

⁴ Center for Studies of Exercise, Metabolism & Cancer (CEMC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Apoyo financiero: FONDECYT 1150887 y 1180613 (Z.P.); 11170962 (I.O.);
FONDAP ACCDiS 15130011.

Recibido el 04 de enero 2019 / Aceptado el 03 de abril 2019

Rev Chil Cardiol 2019; 38: 29-36

Antecedentes: La muerte de los cardiomiocitos es determinante en el desarrollo de patologías cardíacas posteriores al infarto del miocardio y la insuficiencia cardíaca. Las variaciones en la expresión de la familia de proteínas BCL-2 regulan vías, tanto de muerte, como de supervivencia celular. Así, BCL-2 es una proteína anti-apoptótica y NIX una proteína que induce la necrosis y/o la apoptosis celular. La Policistina-1 (PC1) es un mecanosensor vital para la función contráctil cardíaca; sin embargo, se desconoce su papel en la supervivencia de los cardiomiocitos durante el estrés mecánico.

Objetivo: Determinar si PC-1 previene la muerte de los cardiomiocitos inducida por estrés mecánico y las proteínas BCL-2 y NIX.

Métodos: Se utilizó cultivo de cardiomiocitos de

ratas neonatas controles o deficientes en la expresión de PC1, estimulados con solución hiposmótica (HS), como modelo de estrés mecánico. Se midió la muerte por necrosis y apoptosis y los niveles de BCL-2 y NIX.

Resultados: La deficiencia de la PC1 en los cardiomiocitos induce un aumento de la necrosis y los niveles proteicos de NIX en las células estimuladas con HS. El estrés mecánico induce la apoptosis basal relacionada a una disminución de BCL-2, independiente de la expresión de la PC1.

Conclusiones: La PC1 protege a los cardiomiocitos de la necrosis por estrés mecánico, lo que podría deberse en parte a su papel en la regulación de los niveles de las proteínas NIX.

Palabras claves: Cardiomiocito, muerte celular, estrés mecánico, Policistina-1.

Correspondencia:
Zully Pedrozo.
zpedrozo@med.uchile.cl



Policystin-1 protects cardiomyocytes from mechanical stress induced necrosis

Background: Cardiomyocytes death is a determining factor in the development of cardiac dysfunction after myocardial infarction and heart failure. The change in BCL-2 family protein expression regulates both cell death and survival pathways, whereas BCL-2 is an anti-apoptotic protein and NIX induces necrosis and/or apoptosis. Polycystin-1 (PC1) is a crucial mechanosensor for cardiac contractile function. However, its role in cardiomyocyte survival during mechanical stress is unknown.

Aim: To study the relationship of PC1 with mechanical stretch-death in cardiomyocytes and the BCL-2, and NIX proteins.

Methods. Controls or deficient expression of PC1

neonatal rat ventricular myocytes were stimulated with hypoosmotic solution (HS) and used as a model of mechanical stress. Necrosis or apoptosis cell death, BCL-2 and NIX protein levels were measured.

Results: Deficient expression of PC1 increases cardiomyocyte necrosis and NIX protein levels in cells stimulated with HS. Mechanical stress induces basal apoptosis related to a decrease in BCL-2, independent of PC1 expression.

Conclusion: PC1 protects cardiomyocytes from mechanical stress necrosis, at least in part, by regulating NIX protein levels.

Keywords: cardiomyocyte, cell death, mechanical stretch, Polycystin-1.



Introducción:

Las células musculares cardíacas o cardiomiocitos llevan a cabo la función de contracción del corazón. En cada latido, el corazón se encuentra sometido a un proceso de estiramiento mecánico, donde las fuerzas internas de contracción y relajación, o la deformación de la membrana celular, son sensadas a través de receptores llamados mecanosensores, los que transforman la señal mecánica en química, permitiendo su integración río abajo para regular varios procesos celulares, entre ellos la sobrevida celular¹⁻⁴.

Un estiramiento sostenido o mayor al fisiológico se define como estrés mecánico (EM). El EM es capaz de modular, a su vez, el crecimiento, remodelamiento y cambios en la expresión génica que derivan en variaciones en el metabolismo y la sobrevida o la muerte de los cardiomiocitos^{1,3,5}. De hecho, el EM ha sido señalado como una de las primeras causas del daño y desarrollo de la hipertrofia cardíaca⁶ y del aumento de la muerte de los cardiomiocitos durante el infarto agudo de miocardio (IAM)⁷, en el cual el EM es producido por el aumento del volumen celular durante la reperfusión⁸. Controversialmente, algunos estudios sugieren que, si el EM es desarrollado previo al IAM, este confiere protección al tejido cardíaco⁹. Diferentes estudios han propuesto a las integrinas, las cadherinas, los canales activados por estiramiento, la Policistina-1 y algunas proteínas G como mecanosensores en el tejido cardíaco^{1,5-6}. Pese a la importancia que parecería tener el EM en el corazón, se desconoce a cabalidad la identidad de los mecanosensores expresados en los cardiomiocitos, al igual que las vías de señalización que éstos regulan.

Las policistinas son una familia de proteínas transmembrana cuyos principales representantes son la Policistina-1 (PC1) y la Policistina-2 (PC2). Mientras que PC2 es un canal de Ca²⁺ no específico, PC1 es un mecanosensor capaz de regular la función de la PC2 o de ejercer su función en forma independiente^{2,10}. Se expresan en diferentes tejidos, entre ellos el cardíaco; sin embargo, su función ha sido caracterizada, principalmente, en los cilios primarios de las células renales¹⁰⁻¹¹, donde la PC1 sensa el flujo de orina activando canales de Ca²⁺^{2,10}. Se ha reportado, además, que estaría implicada en la proliferación, adhesión y diferenciación celular, pero las vías de señalización son poco claras¹². A nivel cardíaco, nuestro laboratorio ha reportado que la PC1 es un mecanosensor presente en los cardiomiocitos, vital para la función contráctil del corazón y que se encuentra involucrada en el desarrollo de la hipertrofia cardíaca inducida por EM in

vitro (estrés hiposmótico) e in vivo (constricción aórtica transversa)¹¹. A pesar de que la PC1 tiene una función vital en la función cardíaca, se desconoce hasta el momento los mecanismos asociados a dicha regulación.

La muerte y pérdida de los cardiomiocitos por necrosis o apoptosis, lleva a la disminución de la función cardíaca y al remodelamiento¹³, siendo este un punto clave en el desarrollo de diferentes patologías post IAM, como la insuficiencia cardíaca¹³. En células renales, se encuentra descrito que la PC1 es clave para evitar el aumento de la muerte celular por apoptosis a través de la estabilización de los niveles proteicos de BCL-2; sin embargo, se desconoce el papel de la PC1 en la muerte de los cardiomiocitos.

BCL-2 es una familia de proteínas caracterizadas por presentar dominios de homología llamadas BCL-2. Estas proteínas tienen una función principal en la regulación de la apoptosis, ya sea a través de su promoción, por aumento de la expresión de algunos de sus miembros como BCL-2 o BCL-XL, o a través de su inhibición, por la inducción de la expresión de BAX, BAK o BCL-Xs, entre otros¹⁵. Además de lo anterior, está demostrado que un subgrupo de la familia de proteínas BCL-2, llamado "BNIP" (BNIP1, BNIP2, BNIP3, y BNIP 3L o NIX), son capaces de inducir la muerte celular, ya sea por apoptosis o necrosis¹⁶⁻¹⁷. Mientras BNIP3 es inducido por hipoxia y participa en la muerte celular ante isquemia cardíaca¹⁸⁻¹⁹, la proteína NIX parece estar más asociada con señales de hipertrofia patológica, como la inducida por sobrecarga de presión o estrés mecánico¹⁹⁻²⁰.

Así, la muerte celular, la fibrosis y el remodelamiento y la falla cardíaca, se encuentran relacionados tanto a una disminución de la expresión de NIX²⁰, como a la disminución de la expresión de BCL-2 y BCL-XL¹⁹.

De acuerdo con lo anterior, el objetivo de este trabajo fue estudiar la relación entre la presencia de la PC1 y la muerte de los cardiomiocitos durante el EM y su asociación con la expresión de BCL-2 y NIX.

Materiales y Métodos

Cultivo de miocitos ventriculares de ratas neonatas (NRVM) y transfecciones La mantención y manipulación de los animales se realizó de acuerdo con las normas éticas establecidas para animales de experimentación "Guide for the care and use of laboratory animals" (National Institutes of Health, EEUU, 2011).

Para la obtención de los NRVM se utilizaron ratas neonatas Sprague-Dawley (1 a 3 días de edad), de ambos sexos, según lo descrito previamente¹¹.



Para disminuir la expresión de PC1 en los NRVM, los mismos fueron transfectados durante toda la noche con un siRNA de secuencia específica (siPC1, Sigma- Aldrich, 120 nM), de acuerdo con lo descrito previamente¹¹.

Estrés mecánico

Los NRVM se mantuvieron 24 horas en medio de mantención sin suero, previo al estímulo con solución hiposmótica (medio de mantención diluido 1:2), utilizada como modelo de estrés mecánico^{11, 21}, el cual se mantuvo por 48 horas.

Western blot

Las proteínas se obtuvieron desde los NRVM lisados (T-PER®Tissue Protein Extraction Reagent, Thermo Fisher Scientific), junto a inhibidores de proteasas (Complete Protease Inhibitor Cocktail Tablets EASY packs, Roche) y fosfatasas (PhosSTOP-Phosphatase inhibitor cocktail tablets, Roche). Los lisados se centrifugaron a 10.000 x g a 4°C y se cuantificó la concentración de proteínas por el método de Bradford (Protein Assay Dye Reagent, Bio-Rad). Las proteínas se separaron en geles de poliacrilamida (SDS-PAGE), transfirieron a una membrana de soporte de PVDF (Difluoruro de polivinilideno, Immobilon®_psq, Merck), y expusieron a anticuerpos específicos para NIX y BCL-2 (Santa Cruz Biotechnology). Se utilizaron los niveles de GAPDH (Sigma-Aldrich), como control de carga. La cuantificación de los niveles proteicos se realizó utilizando el programa Image Lab.

Cuantificación de Lactato Deshidrogenasa (LDH)

Se utilizó el kit CytoTox96® Non-Radioactive Cytotoxicity Assay (Promega) para medir los niveles de LDH liberados al medio de cultivo (proveniente de las células muertas), así como el de las células remanentes en las placas (células vivas), según indicaciones del fabricante. Los niveles de LDH del sobrenadante se expresaron como porcentaje del total de LDH de cada placa.

Citometría de Flujo

La muerte por apoptosis se evaluó a través de la detección de Anexina-V-FITC (Annexin V-FITC Apoptosis Detection Kit, Abcam). Debido a que la anexina V puede teñir también las células necróticas, se utilizó una co-tinción con yoduro de propidio para diferenciar las células necróticas de las apoptóticas, de acuerdo con lo recomendado por el fabricante. Las células se analizaron en un citómetro de flujo. Los datos obtenidos fueron analizados

con el programa Cyflogic.

Reactivos

DMEM, M199, solución de penicilina: estreptomocina, suero fetal bovino y suero equino fueron provistos por Hyclone, GE Healthcare Life Sciences. La 5-bromo-2-desoxiuridina y la gelatina fueron obtenidas de Sigma-Aldrich.

Análisis estadístico

Los resultados se muestran como el promedio \pm S.E.M. de los experimentos independientes realizados (n) y se analizaron utilizando t-test o ANOVA de una vía seguido de un pos-test de Dunnet. Las diferencias se consideraron significativas con $p < 0,05$.

Resultados

La expresión deficiente de PC1 aumenta la necrosis de los NRVM durante el estrés mecánico, sin cambios en la muerte por apoptosis.

Los NRVM controles y deficientes para la expresión de PC1 (siPC1), se expusieron por 48 horas a una solución hiposmótica (HS), utilizada como modelo de estrés mecánico y, posteriormente, se midieron los niveles de necrosis y apoptosis de las muestras. El estímulo de HS solo induce un aumento de la muerte por necrosis en los NRVM siPC1 (Figura 1A). Por otra parte, el estímulo con HS induce un aumento de la apoptosis celular basal, independiente de la presencia de la PC1 (Figura 1B). El conjunto de nuestros datos sugiere que la PC1 actuaría

Figura 1 A

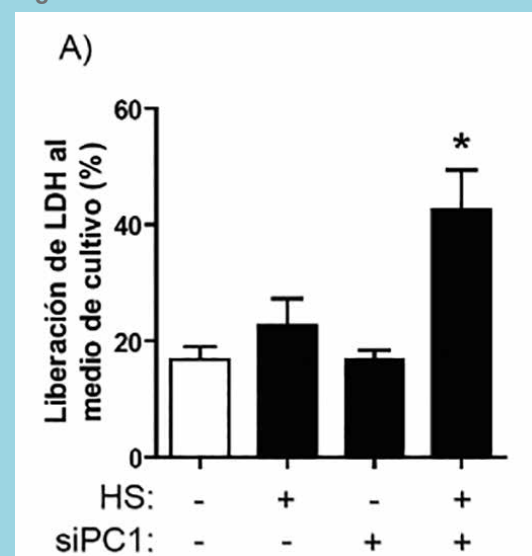




Figura 1 B

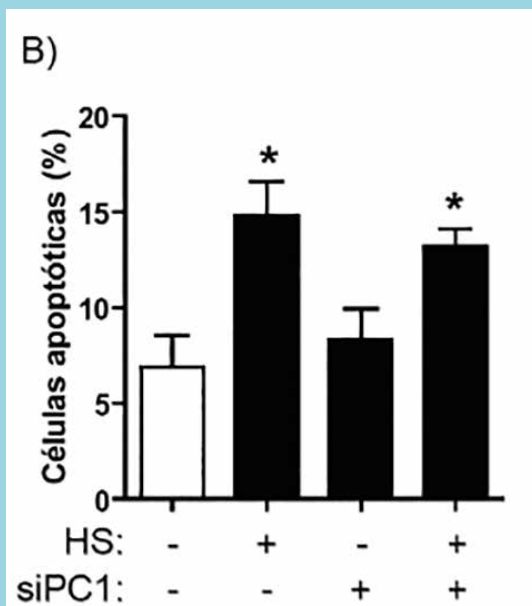


Figura 1.- Efecto de la deficiencia de la Policistina-1 en la muerte de los cardiomiocitos durante estrés mecánico. Cardiomiocitos controles y deficientes para la expresión de la PC1 (siPC1), se expusieron a solución hipotónica (HS) como modelo de estrés mecánico y se midió: A) Liberación de lactato deshidrogenasa (LDH) al medio de cultivo como índice de necrosis, expresado como el porcentaje de la actividad total (n= 7-9) y B) Índice de células apoptóticas expresado como porcentaje (n= 3 en duplicado). Los valores se muestran como promedios \pm SEM y fueron analizados mediante ANOVA de una vía seguido por un post-test de Dunnet. *P<0,05 vs. control.

Discusión

El presente trabajo investigó el papel de la Policistina-1 (PC1) de los cardiomiocitos como regulador de la supervivencia celular durante el estrés mecánico. En cada diástole, las células cardíacas sufren un estiramiento mecánico dentro de límites fisiológicos, lo que activa diferentes vías de señalización relacionadas con procesos celulares, como la diferenciación y la supervivencia celular²². Sin embargo,

Figura 2 A

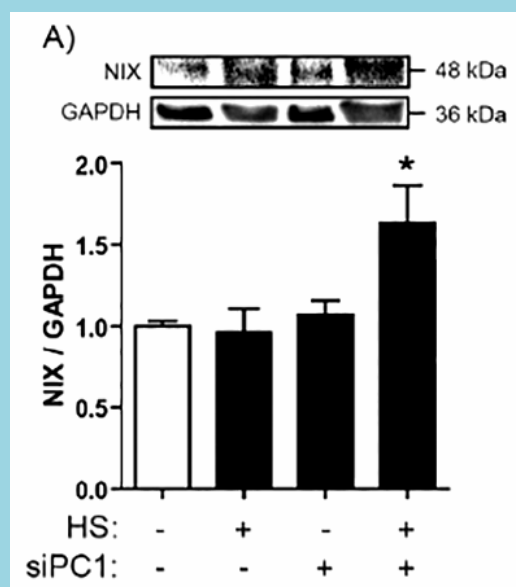
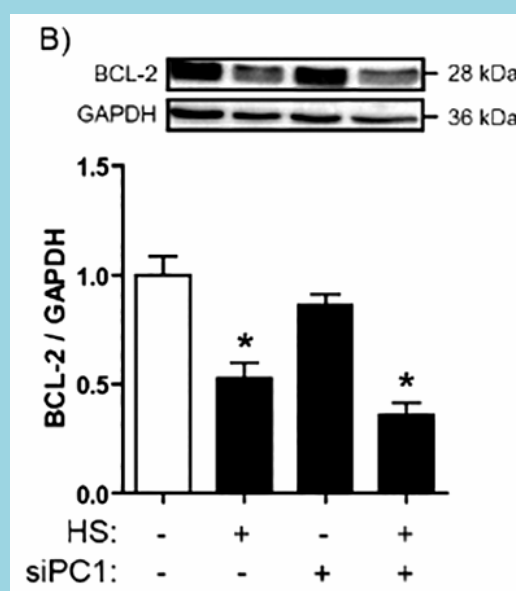


Figura 2 B



evitando el aumento de la necrosis de los NRVM sometidos a estrés mecánico por HS.

El estrés mecánico induce el aumento proteico de NIX en NRVM deficientes para la expresión de PC1.

Se midieron los niveles proteicos de NIX y BCL-2 en NRVM controles y siPC1 expuestos a HS. Mientras el HS o la deficiencia de la PC1 no induce cambios en el contenido de NIX, las células siPC1 estimuladas con HS presentan un aumento de sus niveles proteicos (Figura 2A). Por otra parte, el estímulo con HS induce una disminución del contenido proteico de BCL-2, el cual es independiente de la presencia de la PC1 (Figura 2B). Además, la relación BCL-2/NIX disminuye en los NRVM estimulados con HS, independiente de la presencia de la PC1 (Figura 2C).

Estos datos en su conjunto sugieren que la presencia de la PC1 en los cardiomiocitos evita el aumento del contenido proteico de NIX durante el estrés mecánico, sin relevancia en las variaciones de la proteína anti-apoptótica BCL-2.

Figura 2 C

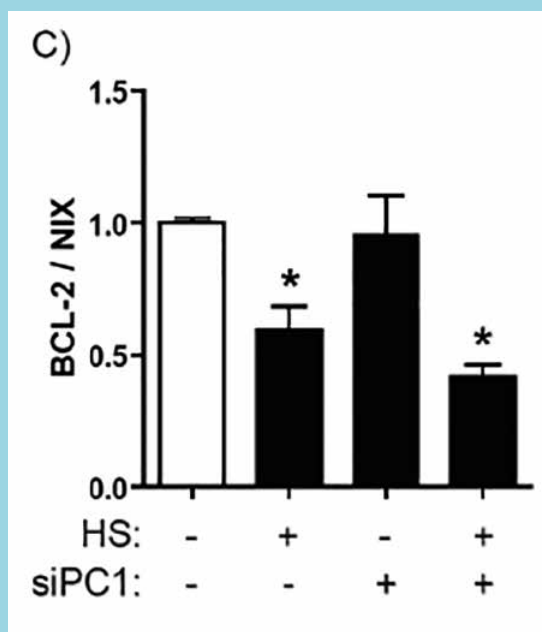


Figura 2.- Cambios en los niveles proteicos de NIX y BCL-2 en cardiomiocitos deficientes para la expresión de la Policistina-1 (siPC1) expuestos a solución hiposmótica (HS). En la parte superior se observan western blots representativos para NIX (A) y BCL-2 (B). GAPDH se utilizó como control de carga. En la parte inferior se muestran los gráficos de barras correspondientes, expresando la relación NIX/GAPDH para cada situación (n= 5-6). En C) se muestra la relación BCL-2/NIX. Los valores se muestran como promedio \pm SEM, analizados mediante ANOVA de una vía seguido por un post-test de Dunnet. *P<0,05 vs. control.

cuando el estiramiento supera los límites fisiológicos se produce un estrés mecánico que activa vías de señalización diferentes a las anteriores, que puede llevar a cambios en el metabolismo o la expresión de genes y conducir a la muerte celular por necrosis o apoptosis²²⁻²³. Reportes previos de nuestro laboratorio indican que la PC1 es un mecanosensor presente en el cardiomiocito, vital para el funcionamiento contráctil del miocardio¹¹; sin embargo, se desconocen los mecanismos involucrados en dicha función o el papel que dicho mecanosensor podría tener durante el estrés mecánico de los cardiomiocitos. Nuestros resultados muestran que la presencia de la PC1 en el cardiomiocito, estimulado con solución hiposmótica (HS) como modelo de estrés mecánico, evita la muerte por necrosis, sin que su expresión deficiente altere los niveles basales de muerte celular. Por otro lado, los datos sugieren que la PC1 no tiene un papel protector en la muerte por apoptosis inducida por la HS. Estos resultados están en concordancia con estudios realizados en células renales, donde la PC1 actúa como un protector

de la muerte por necrosis inducida durante estímulos de isquemia/reperfusión²⁴. Sin embargo, mientras que en dichos estudios la deficiencia de PC1 también se encuentra relacionada a un aumento de la apoptosis, al igual que en otros reportes, en nuestro modelo la apoptosis es independiente de la PC1²⁴⁻²⁵. Estos resultados discordantes podrían deberse a la diferencia del tipo celular o al estímulo utilizado en los estudios, así como a limitaciones técnicas para la medición de apoptosis. Si bien realizamos una co-tinción para diferenciar células apoptóticas de necróticas, otras técnicas deberían utilizarse para validar los resultados encontrados.

Debido a que los cardiomiocitos son células terminalmente diferenciadas, con poca o nula capacidad proliferativa, la muerte de estos redundaría en el desarrollo de diferentes patologías cardíacas⁴. Nuestros resultados sugieren entonces a la PC1 como una proteína importante para prevenir el aumento del daño del tejido cardíaco, debido a la muerte de los cardiomiocitos.

Además de la clasificación clásica de muerte celular en apoptosis, autofagia y necrosis, actualmente se reconocen otros tipos de muerte centradas en los aspectos moleculares del proceso, como por ejemplo, la necrosis regulada o programada, la cual es iniciada por alteraciones específicas del microambiente intracelular, como el estrés oxidativo y la sobrecarga citosólica de Ca²⁺²⁶. En este tipo de muerte, la activación de una o más vías de señalización conducen frecuentemente a la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP), que interrumpe la función respiratoria mitocondrial y desencadena finalmente la necrosis²⁶.

En cuanto al mecanismo que subyace a la muerte evidenciada, el estrés mecánico induce el aumento proteico de NIX cuando los cardiomiocitos son deficientes en la expresión de PC1. Debido a que NIX es una proteína involucrada, tanto en el aumento de la muerte por necrosis programada, como por apoptosis^{17, 27}, nuestros datos sugieren que NIX podría ser parte de la vía responsable de activar la necrosis de los cardiomiocitos bajo estas condiciones. Así, en condiciones de estrés mecánico, la PC1 estaría inhibiendo el aumento de NIX y evitando el aumento de la muerte inducida por el estrés mecánico. Futuros estudios son necesarios para corroborar el tipo de necrosis (programada o no programada) en el cual está implicado el rol protector de la PC1 y la importancia de la vía que involucra a Nix en este proceso.

Si bien BCL-2 ha sido descrita, principalmente, como anti-apoptótica, en los últimos tiempos se la ha descrito como vía común para la inhibición de diferentes tipos de



muerte, como el de la autofagia y el de la necrosis programada²⁸. Aun cuando en trabajos previos realizados en células renales se muestra que la ausencia de la PC1 induce la degradación de BCL-2, originando la apoptosis²⁵, en nuestro modelo el estrés mecánico reduce el contenido proteico de BCL-2 en los cardiomiocitos de manera independiente a la expresión de la PC1. Así, es posible que el estrés mecánico induzca más de un tipo de muerte en los cardiomiocitos y que la PC1 esté implicada en la protección de sólo algunos de ellos, pero no de todos, como el de la apoptosis y que la disminución de BCL-2 esté más bien ligada a este tipo de muerte celular. Se requieren experimentos complementarios para definir el papel de la PC1 en la muerte por necrosis programada y la implicancia de BCL-2 en la misma en nuestro modelo.

El conjunto de nuestros hallazgos indica, por primera vez, que la PC1 es una proteína protectora ante la necrosis de los cardiomiocitos inducida por el estrés mecánico. El mecanismo implicaría, aunque sea en parte, la inhibición del aumento del contenido proteico de la proteína NIX. Futuros experimentos son necesarios para confirmar el mecanismo a través del cual la PC1 es capaz de regular la expresión de esta proteína.

Agradecimientos:

Este trabajo fue financiado por el Fondo Nacional de Investigación Científica y Tecnológica, FONDECYT (1150887 y 1180613 para Z.P.; 11170962 para I.O.); FON-DAP (ACCDiS 15130011 para Z.P.) y CEMC (para Z.P.).

Referencias

1. LAMMERDING J, KAMM RD, LEE RT. Mechanotransduction in cardiac myocytes. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1015: 53-70.
2. RETAILLEAU K, DUPRAT F. Polycystins and partners: proposed role in mechanosensitivity. *J Physiol.* 2014; 592: 2453-2471.
3. SHYU KG. Cellular and molecular effects of mechanical stretch on vascular cells and cardiac myocytes. *Clin Sci.* 2009; 116: 377-389.
4. XIN M, OLSON EN, BASSEL-DUBY R. Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair. *Nat Rev Mol Cell Bio.* 2013; 14: 529-541.
5. McCAIN ML, PARKER KK. Mechanotransduction: the role of mechanical stress, myocyte shape, and cytoskeletal architecture on cardiac function. *Pflugers Arch.* 2011; 462: 89-104.
6. RUWHOF C, VAN DER LAARSE A. Mechanical stress-induced cardiac hypertrophy: mechanisms and signal transduction pathways. *Cardiovasc Res.* 2000; 47: 23-37.
7. MOZAFFARI MS, LIU JY, ABEBE W, BABAN B. Mechanisms of load dependency of myocardial ischemia reperfusion injury. *Am J Cardiovasc Dis.* 2013; 3: 180-196.
8. GARCIA-DORADO D, ANDRES-VILLARREAL M, RUIZ-MEANA M, INSERTE J, BARBA I. Myocardial edema: a translational view. *J Mol Cell Cardiol.* 2012; 52: 931-939.
9. HAO J, KIM HS, CHOI W, HA TS, AHN HY, KIM CH. Mechanical Stretch- Induced Protection against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury Involves AMP- Activated Protein Kinase. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2010; 14: 1-9.
10. CHAPIN HC, CAPLAN MJ. The cell biology of polycystic kidney disease. *J Cell Biol.* 2010; 191: 701-710.
11. PEDROZO Z, CRIOLLO A, BATTIPROLU PK, MORALES CR, CONTRERAS- FERRAT A, FERNÁNDEZ C, et al. Polycystin-1 is a cardiomyocyte mechanosensor that governs L-type Ca²⁺ channel protein stability. *Circulation.* 2015; 131: 2131-2142.
12. DALAGIORGOU G, BASDRA EF, PAPAVALASSILIOU AG. Polycystin-1: function as a mechanosensor. *J Biochem Cell Biol.* 2010; 42: 1610-1613.



13. CHIONG M, WANG ZV, PEDROZO Z, CAO DJ, TRONCOSO R, IBACACHE M, et al. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications. *Cell Death Dis.* 2011; 2: e244.
14. YU W, RITCHIE BJ, SU X, ZHOU J, MEIGS TE, DENKER BM. Identification of polycystin-1 and $\text{G}\alpha_{12}$ binding regions necessary for regulation of apoptosis. *Cell Signal.* 2011; 23: 213-221.
15. AN J, LV J, LI A, QIAO J, FANG L, LI Z, et al. Constitutive expression of Bcl-2 induces epithelial-Mesenchymal transition in mammary epithelial cells. *BMC Cancer.* 2015; 15: 476-483.
16. CHEN Y, LEWIS W, DIWAN A, CHENG EHY, MATKOVICH SJ, DORN GW. Dual autonomous mitochondrial cell death pathways are activated by Nix/BNip3L and induce cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 9035-9042.
17. KUNG G, KONSTANTINIDIS K, KITSIS RN. Programmed necrosis, not apoptosis, in the heart. *Circ Res.* 2011; 108: 1017-1036.
18. KUBASIAK LA, HERNANDEZ OM, BISHOPRIC NH, WEBSTER KA. Hypoxia and acidosis activate cardiac myocyte death through the Bcl-2 family protein BNIP3. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99: 12825-12830.
19. ZHANG J, NEY PA. Role of BINP3 and NIX in cell death, autophagy, and mitophagy. *Cell Death Differ.* 2009; 16: 939-946.
20. DIWAN A, WANSAPURA J, SYED FM, MATKOVICH SJ, LORENZ JN, DORN GW. Nix-mediated apoptosis links myocardial fibrosis, cardiac remodeling, and hypertrophy decompensation. *Circulation.* 2008; 117: 396-404.
21. TANG W, STRACHAN RT, LEFKOWITZ RJ, ROCKMAN HA. Allosteric modulation of β -arrestin-biased angiotensin II type 1 receptor signaling by membrane stretch. *J Biol Chem.* 2014; 289: 28271-28283.
22. KNÖLL R, HOSHIJIMA M, HOFFMAN HM, PERSON V, LORENZEN-SCHMIDT I, BANG ML, et al. The cardiac mechanical stretch sensor machinery involves a Z disc complex that is defective in a subset of human dilated cardiomyopathy. *Cell.* 2002; 111: 943-955.
23. YASUKAWA H, HOSHIJIMA M, GU Y, NAKAMURA T, PRADERVAND S, HANADA T, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 is a biomechanical stress-inducible gene that suppresses gp130-mediated cardiac myocyte hypertrophy and survival pathways. *J Clin Invest.* 2001; 108: 1459-1467.
24. BASTOS A, PIONTEK K, SILVA AM, MARTINI D, MENEZES LF, FONSECA JM, et al. Pkd1 haploinsufficiency increases renal damage and induces microcyst formation following ischemia/reperfusion. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 2389-2402.
25. YU W, KONG T, BEAUDRY S, TRAN M, NEGORO H, YAMADALA V, et al. Polycystin-1 protein level determines activity of the $\text{G}\alpha_{12}$ /JNK apoptosis pathway. *J Biol Chem.* 2010; 285: 10243-10251.
26. GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON SA, ABRAMS JM, ADAM D, AGOSTINIS P et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018; 25: 486-541.
27. DORN GW 2nd. Nix Nought Nothing: fairy tale or real deal. *J Mol Cell Cardiol.* 2011; 51: 497-500.
28. SASI N, HWANG M, JABOIN J, CSIKI I, LU B. Regulated cell death pathways: new twists in modulation of BCL2 family function. *Mol Cancer Ther.* 2009; 8: 1421-1429.



Biomarcadores de fibrosis y función ventricular derecha en maratonistas con distinto grado de entrenamiento: estudio en la Maratón de Santiago.

J. Rodrigo Fernández¹, María Paz Ocaranza^{1,2}, Sebastián Herrera¹,
Julián Vega¹, Manuel Salinas¹, Felipe Contreras-Briceño³,
Silvana Llevaneras¹, Jorge E. Jalil¹, Fernando Yañez¹, Paz Godoy¹,
Samuel Córdova¹, Mario Chiong^{4,5}, Mario Muñoz⁶, Sergio Lavandero^{4,5,7},
Pablo Castro^{1,2}, Luigi Gabrielli^{1,2}

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

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

3 Kinesiología. Departamento Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica de Chile.

4 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

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

6 Hospital del Trabajador. Asociación Chilena de Seguridad, Santiago, Chile

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

Recibido el 26 de febrero 2019 / Aceptado el 09 de abril 2019

Rev Chil Cardiol 2019; 38: 37-45

Introducción: Atletas altamente entrenados muestran cambios cardíacos estructurales como adaptación a la sobrecarga, producto del ejercicio repetitivo y extenuante. Se han evidenciado elevación de biomarcadores de remodelado y fibrosis miocárdica posterior al ejercicio intenso en atletas. Sin embargo, el comportamiento de estos biomarcadores según el nivel de entrenamiento previo no se ha evaluado.

Objetivo: Investigar biomarcadores de fibrosis y función ventricular derecha en maratonistas con distinto nivel de entrenamiento previo.

Métodos: Se incluyeron 36 maratonistas hombres, sanos, que completaron 42 km en la maratón de Santiago. Se dividieron según entrenamiento previo en dos grupos, Grupo 1 (G1): ≥ 100 km/semana y Grupo 2 (G2): < 100 km/semana. Se realizó ecocardiografía transtorácica y se evaluaron niveles plasmáticos de galectina-3 y del péptido amino terminal del procolágeno tipo III (PIIINP) en la semana previa a la carrera

e inmediatamente posterior a ésta.

Resultados: Posterior a la maratón, la función sistólica del ventrículo derecho disminuyó en el grupo G2 junto con un aumento significativo de los niveles plasmáticos de PIIINP (61 ± 16 a 94 ± 24 ng/mL, $p=0,01$). Estos cambios no se observaron en el grupo G1 (65 ± 11 a 90 ± 29 ng/mL, $p=0,10$). Los niveles plasmáticos de galectina-3 aumentaron significativamente en ambos grupos posterior al ejercicio ($6,8 \pm 2,2$ a $19,7 \pm 4,9$ ng/mL, $p=0,012$ y $6,0 \pm 1,1$ a $19,4 \pm 5,9$ ng/mL, $p=0,01$) en los grupos G1 y G2, respectivamente).

Conclusiones: Atletas con menor grado de entrenamiento, presentan posterior a una maratón un significativo aumento de productos de degradación del colágeno (PIIINP) asociado a disminución de la función del ventrículo derecho. Los niveles de galectina-3 plasmática aumentan significativamente en ambos grupos post-esfuerzo independiente del entrenamiento previo.

Correspondencia:
Dr. Luigi Gabrielli.
lgabrielli@med.puc.cl



Fibrosis and right ventricular function biomarkers in marathon runners: a study at the Santiago, Chile marathon.

Introduction: Highly trained athletes show structural cardiac changes as adaptation to overload. Rise in remodeling biomarkers and myocardial fibrosis after intense exercise in athletes has been evidenced; however, the behavior of these biomarkers according to pre-competition training level has not been evaluated.

Objective: To evaluate fibrosis biomarkers levels and right ventricle function in marathon runners according to their previous training level, in the period prior to a marathon race and immediately after it.

Methods: Thirty-six healthy male marathon runners were included. Subjects were grouped according to their previous training level: Group 1 (G1): ≥ 100 km/week and Group 2 (G2): < 100 km/week. Trans-thoracic echocardiography along with plasmatic levels of galectin-3 and amino terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP) were measured one

week previous and immediately after the marathon.

Results: Post-effort right ventricle systolic function decreased in G2, together with a significant elevation of PIIINP (61 ± 16 to 94 ± 24 ng/mL, $p=0.01$). These changes were not observed in G1 (from 65 ± 11 to 90 ± 29 ng/mL, $p=0.10$). Plasma galectin-3 increased significantly in both groups immediately post-exercise (6.8 ± 2.2 to 19.7 ± 4.9 ng/mL, $p=0.012$, and 6.0 ± 1.1 to 19.4 ± 5.9 ng/mL, $p=0.01$, in G1 and G2, respectively).

Conclusion: Less trained athletes evidenced higher post marathon levels of PIIINP which is associated with a decreased global right ventricle function. Plasma galectin-3 levels increased significantly after intense exertion regardless of the intensity of previous training.

Keywords: excersice; biomarkers; fibrosis; right ventricle; myocardial injury



Introducción:

Los atletas altamente entrenados experimentan cambios cardíacos estructurales y funcionales como un mecanismo de adaptación a una condición de sobrecarga, producto del ejercicio repetitivo y extenuante a lo largo del tiempo¹, condición denominada “corazón de atleta”. Estos cambios consisten en el incremento del tamaño y grosor de ambos ventrículos, lo que puede estar asociado a hipertrabeculación, simulando incluso una no compactación²⁻⁴. Este aumento en los volúmenes de las cavidades cardíacas permite una mejor adaptación y aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio⁵.

Una mayor repercusión sobre el ventrículo derecho respecto al izquierdo se ha observado en los deportes de resistencia, observándose una disfunción transitoria inmediatamente después del ejercicio, probablemente, por ser una cámara menos preparada para sobrecargas de presión y volumen⁶. Este efecto podría deberse a que las paredes del ventrículo derecho (VD) son más delgadas, siendo más susceptibles al remodelado. Asimismo, estos cambios pueden ir acompañados de fibrosis del tejido miocárdico⁷ y una mayor incidencia de arritmias cardíacas⁸. La fibrosis miocárdica se define por un aumento significativo en el volumen de colágeno del tejido miocárdico, producto de lesión tisular secundaria a isquemia, inflamación y sobrecarga del miocardio⁹. La fibrosis miocárdica produce un aumento de la rigidez miocárdica¹⁰, incrementando la presión de fin de diástole. Además, ella se asocia con una reducción de la función sistólica, arritmias y eventos clínicos adversos¹¹. Ante similares niveles de sobrecarga, la fibrosis miocárdica se ha pesquisado en algunos atletas de alto rendimiento, generando interrogantes sobre su relación con el ejercicio de resistencia y sus eventuales implicancias.

En base a estos antecedentes se ha estudiado la utilidad potencial de biomarcadores que traducen fibrosis miocárdica, así como la carga fibrótica acumulativa en atletas de resistencia. La galectina-3, desempeña un importante rol en el desarrollo de la fibrosis cardíaca al activar fibrocitos y macrófagos miocárdicos¹². Además, galectina-3 actúa como un regulador de la inflamación aguda y crónica y se encuentra tanto en fibroblastos del miocardio como también en otras células y tejidos¹³. Estudios recientes en atletas de resistencia han mostrado que galectina-3 aumenta significativamente tras un ejercicio intenso¹⁴.

El propéptido amino-terminal del procolágeno tipo III (PIIINP) es un marcador de la síntesis, depósito y degradación del colágeno tipo III¹⁵. Por lo tanto, el aumento de sus concentraciones en suero refleja el aumento de estos

procesos, lo que se ha evidenciado en afecciones inflamatorias, procesos fibróticos y remodelado ventricular¹⁶. En los últimos años, se ha estudiado la elevación de biomarcadores de remodelado y fibrosis miocárdica en respuesta aguda posterior al ejercicio intenso de ciertos atletas¹⁷. Sin embargo, el comportamiento de estos biomarcadores según el nivel de entrenamiento (adaptación y daño acumulado) previo a una maratón no ha sido evaluado. El objetivo del presente trabajo consistió en evaluar biomarcadores de fibrosis (galectina-3 y PIIINP) y función ventricular izquierda y derecha en corredores de la maratón de Santiago, con distinta intensidad de entrenamiento previo a la carrera e inmediatamente posterior a la misma.

Métodos:

Diseño del estudio. Estudio prospectivo (longitudinal con dos puntos de evaluación), simple ciego. Se estudiaron 36 corredores de maratón activos, de sexo masculino, edad entre 18 y 50 años. Para la inclusión, se consideró necesarias 3 a 5 participaciones en una maratón completa en los últimos 5 años. De acuerdo con la intensidad de entrenamiento, se dividieron en dos grupos:

- a) **Grupo I:** Alto entrenamiento, carga de entrenamiento igual o mayor de 100 km/semana. (n=16).
- b) **Grupo II:** Moderado entrenamiento, carga de entrenamiento máxima de 50 a 99 km/semana. (n=20).

Este estudio se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación Humana en la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Se obtuvo un consentimiento informado por escrito de todos los participantes antes de cualquier procedimiento.

Los criterios de exclusión fueron: hipertensión arterial (presión arterial en reposo >140/90 mmHg en 2 instancias separadas), dislipidemia (colesterol total >200 mg/dL, LDL >100 mg/dL, HDL <40 mg/dL, triglicéridos >150 mg/dL), diabetes mellitus, resistencia a la insulina (HOMA >2.5), tabaquismo en cualquier grado, enfermedad cerebrovascular previa (antecedente clínico auto reportado), consumo diario de alcohol >40 g/día, uso de drogas, deterioro de la función renal (tasa de filtración glomerular <60 mL/min MDRD), historia familiar de muerte súbita, daño hepático, enfermedad autoinmune, neoplasia activa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades que alteren niveles de los biomar-



cadres estudiados (inflamación aguda o enfermedad infecciosa en el mes previo a la maratón) y el uso de los siguientes medicamentos: cualquier antihipertensivo, anorexígenos, antidepressivos y/o antibióticos.

Evaluación ecocardiográfica. En todos los sujetos se realizó una ecocardiografía transtorácica según las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (SAE) durante el período de entrenamiento e inmediatamente posterior a la maratón. El examen lo realizó un operador entrenado, incluyendo vistas paraesternales y apicales mediante un transductor de matriz de fase de 2,5 a 5 MHz (VIVID 7; GE Medical Systems, Horten, Noruega). Se evaluaron los grosores parietales, los volúmenes cavitarios y la masa ventricular izquierda de acuerdo con las recomendaciones de la SAE¹⁸. La función sistólica de ambos ventrículos se calculó utilizando para el ventrículo izquierdo el método de Simpson biplano, expresándose como fracción de eyección (FEVI); mientras que para el ventrículo derecho se calculó el cambio de área fraccional (CAF); y el strain de la pared libre y global del ventrículo derecho mediante strain bidimensional (“speckle tracking”)¹⁹; el desplazamiento del anillo tricuspídeo (TAPSE) mediante modo M y la velocidad sistólica del anillo lateral tricuspídeo mediante Doppler tisular. Las imágenes se adquirieron a una velocidad de cuadro de al menos 60 Hz.

Evaluación de biomarcadores. En todos los sujetos se tomó una muestra sérica mediante punción directa de una vena ante cubital por una enfermera capacitada. Las muestras se colectaron previo a la carrera e inmediatamente posterior a ésta, en la línea de meta. Los niveles séricos de los biomarcadores PIIINP y galectina 3 se determinaron mediante un ensayo inmunoenzimático comercial (ELISA). Cada muestra se analizó por duplicado y el valor medio se obtuvo utilizando el método de curva estándar. Para la galectina-3 se usó el kit ELISA (R&D system). Los límites de detección fueron 16 ng / ml con un coeficiente de variación intraensayo de 3,8% e interensayo de 6,3%. Para PIIINP se usó el ensayo inmunoenzimático comercial de Cisbio Bioassays. Cada muestra se analizó por duplicado y se cuantificó por curva estándar, el límite de detección de PIIINP fue 36 ng/L con un coeficiente de variación intraensayo de 2,7 % e interensayo de 7,3%. Los recuentos de células sanguíneas, función hepática, renal y electrolitos plasmáticos se midieron por métodos estándar.

Análisis estadístico. La distribución normal se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables dependientes se evaluaron mediante la prueba de Wilcoxon y las independientes con Mann-Whitney U test. La asociación entre variables se evaluó con el método de Spearman. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$.

Resultados:

Se incluyeron 16 y 20 individuos en los grupos de mayor y menor entrenamiento, respectivamente. Las características clínicas de los atletas se desglosan en la Tabla 1. Ambos grupos tenían similar edad y no se observaron diferencias en parámetros sanguíneos y bioquímicos generales. Los biomarcadores PIIINP y galectina-3 basales no mostraron diferencias entre los grupos. Todos los sujetos finalizaron la carrera sin presentar eventos ni síntomas adversos.

Tabla 1. Características generales basales de los sujetos

	<100 km/sem	≥ 100 km/sem	p
N	20	16	
Edad (años)	39 ± 5	37 ± 6	NS
Masculino (%)	100	100	NS
Altura (cm)	174 ± 6	172 ± 7	NS
Peso (kg)	73 ± 8	69 ± 8	NS
Hematocrito (%)	43 ± 3	43 ± 2	NS
ASC (m2)	1,88 ± 0,12	1,82 ± 0,13	NS
Sodio mEq/L	142 ± 2	142 ± 3	NS
Creatinina (mg/dL)	0,97 ± 0,10	0,98 ± 0,09	NS
AST U/L	28 ± 8	29 ± 9	NS
Ácido úrico mg/dL	5,0 ± 0,9	5,6 ± 0,9	NS
PIIINP (ng/mL)	61 ± 16	65 ± 11	NS
Galectina-3 (ng/mL)	6,0 ± 1,1	6,8 ± 2,2	NS

ASC: Área de superficie corporal Hb: hemoglobina AST: aspartato aminotransferasa PIIINP: péptido amino terminal procolágeno III.

Ejercicio y remodelado cardíaco. En el grupo de sujetos de mayor entrenamiento se observaron cambios estructurales significativos con respecto al grupo de sujetos menos entrenados. En comparación con el Grupo 2, los individuos del G1 presentaron mayores diámetros diastólicos ($p=0,04$, grosor de las paredes ventriculares, septal ($p=0,005$, y posterior ($p=0,012$, masa ventricular izquierda ($p=0,001$, y volumen auricular izquierdo ($p=0,001$), (Tabla 2).

Efectos del ejercicio en la función ventricular. La FEVI se elevó significativamente y de forma similar en



Tabla 2. Características ecocardiográficas basales

	<100 km/sem	≥ 100 km/sem	P
DTD VI (mm)	50 ± 5	58 ± 4 *	0,04*
DTS VI (mm)	30 ± 4	33 ± 5	0,4
PS VI (mm)	9,0 ± 1,6	10,2 ± 1,2 *	0,005*
PP VI (mm)	8,5 ± 1,2	9,3 ± 2,1 *	0,012*
FEVI (%)	55 ± 6	54 ± 3	0,11
IMVI (g/m ²)	78 ± 18	106 ± 27 *	0,001*
VAI (mL/m ²)	30 ± 11	42 ± 8 *	0,001*

DTD: diámetro tele diastólico. DTS: diámetro tele sistólico. PS: pared septal. PP: pared posterior. VI: ventrículo izquierdo. FEVI: fracción de eyección del VI. FAC: cambio de área fraccional del VD. IMVI: índice de masa VI. VAI: volumen auricular izquierdo. *p<0,05 vs grupo <100 km/sem.

los individuos de ambos grupos (p=0,0001, Tabla 3). Sin embargo, en los sujetos del G2 se observó caída de la función sistólica del ventrículo derecho, tanto por cambio de área fraccional (55±10 a 42%±18, p 0,03) como por deformación de la pared libre del VD (-24,0±3,6 a -19% ± 4,8, p 0,007). La deformación global del VD, TAPSE y la velocidad sistólica del anillo tricuspídeo lateral no presentaron diferencias significativas (Tabla 3).

Efectos del ejercicio en biomarcadores de fibrosis miocárdica. Los niveles plasmáticos basales de galectina-3 no mostraron diferencias entre los atletas del G1 y G2 (p=0,369). En ambos grupos se observó un aumento significativo de la galectina-3 post-maratón sin diferencias entre G1 y G2 (6,8±2,2 a 19,7±4,9 ng/mL, p 0,01, y 6,0±1,1 a 19,4±5,9 ng/mL, p 0,01, respectivamente; (Figura 1). Los niveles plasmáticos basales del PIIINP no mostraron diferencias entre ambos grupos. En el grupo de mayor entrenamiento no se observó elevación signifi-

cativa de este marcador (65±11 a 90±29 ng/mL, p=0,10), mientras que, en el grupo de menor entrenamiento se observó un aumento significativo post esfuerzo (61±16 a 94± 24 ng/mL, p=0,01, Figura 2).

Efectos del ejercicio en biomarcadores y ventrículo derecho. La elevación de los niveles plasmáticos de galectina-3 no se correlacionaron con la función ventricular izquierda ni derecha en ninguno de los grupos. En el grupo G2, el aumento en niveles plasmáticos del PIIINP post maratón se relacionaron significativamente con la caída en el cambio de área fraccional del ventrículo derecho (Rho: -0,51; p=0,04). Este comportamiento no se observó en los atletas más entrenados (Rho: 0,19; p=0,52).

Discusión:

Estos resultados muestran que niveles plasmáticos de galectina-3 y PIIINP aumentan después de una carrera de maratón de 42 km. El aumento de PIIINP fue significativamente mayor en los individuos menos entrenados y se correlacionó con una disminución en parámetros ecocardiográficos de evaluación de la función del ventrículo derecho.

Ejercicio físico y biomarcadores. Recientemente Salvagno et al, mostraron una elevación de biomarcadores de estiramiento y necrosis del miocardiocito, así como de fibrosis cardíaca luego de un esfuerzo físico intenso²⁰. En nuestra serie se evaluaron dos biomarcadores de inflamación y fibrosis miocárdica, resultando en un significativo aumento luego de la actividad física extenuante. Estos aumentos podrían deberse al estrés celular y eventual desarrollo de fibrosis producto de una intensa actividad física. Resultados de nuestro grupo muestran que luego de un esfuerzo extenuante, los niveles plasmáticos de

Tabla 3. Efecto del ejercicio en la función ventricular

	Grupo I			Grupo II		
	Pre-maratón	Post-maratón	P	Pre-maratón	Post-maratón	P
FEVI (%)	56 ± 7	65 ± 6	0,0001	54 ± 4	61 ± 6	0,0001*
CAF (%)	55 ± 10	46 ± 22	0,2	56 ± 6	42 ± 18	0,03*
TAPSE (mm)	26 ± 3	25,5 ± 4	0,7	26,6 ± 3	25,5 ± 4	0,3
Onda S lateral	11 ± 2	12,8 ± 2	0,07	11,7 ± 3	13 ± 2	0,2
SGL VD (%)	-16,7 ± 7,4	-14 ± 10,6	0,3	-19,3 ± 1,5	-17,8 ± 7,4	0,4
SLPL VD (%)	-26 ± 6	-23 ± 4,6	0,3	-24 ± 3,6	-19 ± 4,8	0,007*

FEVI: fracción de eyección del VI. CAF: cambio de área fraccional del VD. TAPSE: tricuspíd annular plane systolic excursion. SGL VD: strain global longitudinal del ventrículo derecho. SLPL VD: strain longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho. *p<0,05 vs pre-maraton

Figura 1

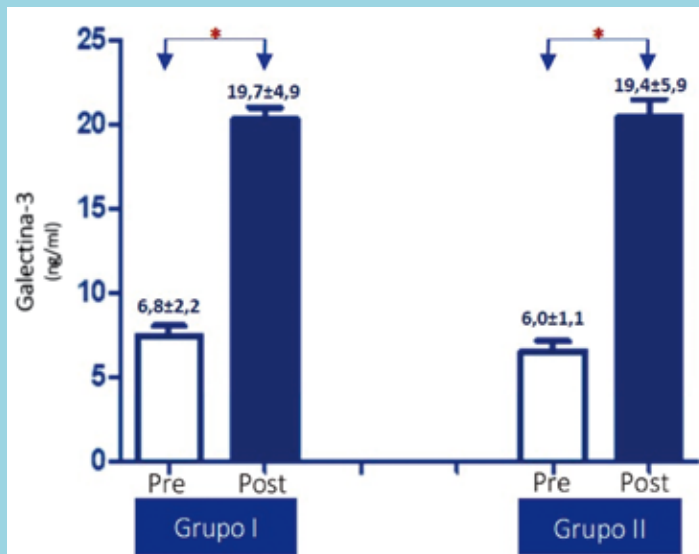


Figura 1: Niveles Plasmáticos de galectina-3 pre y post-maratón en ambos grupos de entrenamiento. * $p < 0,05$ vs pre.

Figura 2

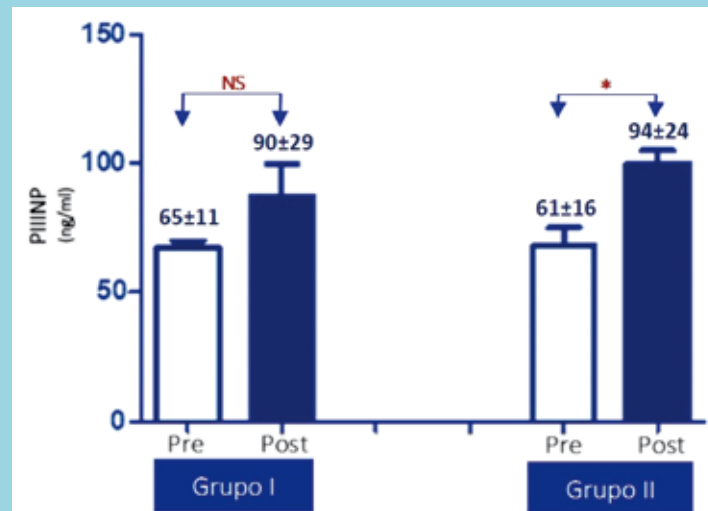


Figura 2: Niveles plasmáticos de PIIINP pre y post-maratón en ambos grupos de entrenamiento. * $p < 0,05$ vs pre.

marcadores de estrés oxidativo aumentan significativamente en los atletas menos entrenados²¹, lo cual podría asociarse a un menor remodelado cardíaco, adaptación celular y actividad antioxidante total²².

Es conocido que existe una adaptación sistémica y celular al estrés inflamatorio y metabólico, generada por el ejercicio físico regular, por lo que los atletas más entrenados estarían más adaptados a cargas de ejercicio ma-

yores²³. Sin embargo, las respuestas sistémicas y fisiológicas al ejercicio son complejas y no se comprenden completamente debido a que incluyen una amplia gama de cambios metabólicos, inmunológicos y hormonales²⁴.

Biomarcadores y fibrosis. La fibrosis se caracteriza por una sobreproducción y depósito de colágeno por los fibroblastos. El PIIINP plasmático se considera un bio-



marcador no invasivo que refleja el proceso de síntesis y degradación del colágeno, además del remodelado de la matriz extracelular cardíaca^{15,16}. Estudios anteriores han documentado niveles elevados de PIIINP en pacientes con una variedad de anomalías que influyen en la función o la estructura cardíaca²⁵. Hasta el momento no existen antecedentes en la literatura que relacionen los niveles séricos de PIIINP y el nivel de entrenamiento de los atletas. En este trabajo se observó un mayor aumento de PIIINP en aquellos individuos menos entrenados (menos adaptados). Al respecto, Hättasch et al. evidenciaron una posible correlación negativa entre el incremento de biomarcadores y el nivel de entrenamiento medido en años, observando menor aumento en los corredores más experimentados¹⁴. Probablemente con galectina-3 no se observaron diferencias según el nivel de entrenamiento, porque ésta última está ligada a una gran cantidad de procesos biológicos como sobrevida celular, apoptosis, angiogénesis, inflamación y fibrosis y donde sus mecanismos de regulación son mucho más complejos y no solo tienen que ver con mecanismos de adaptación al esfuerzo²⁶.

Ejercicio intenso y ventrículo derecho. La Gerche et al mostraron que posterior a un ejercicio máximo de corta duración, el VD tiene la capacidad de aumentar la contractilidad como mecanismo compensatorio⁶ y que después de un ejercicio intenso de resistencia, se evidencia una disfunción aguda del mismo, evaluado tanto por ecocardiografía como resonancia magnética cardíaca, a pesar de la función aparentemente normal del ventrículo izquierdo²⁷. Estos cambios agudos fueron reversibles en el seguimiento²⁸. Además, en algunos atletas, con RNM se observó realce tardío a nivel ventricular derecho, lo que sugiere la presencia de fibrosis en algunos atletas²⁹. Estos cambios estructurales y funcionales del VD han sido referido por Hein Heidbuchel, como "cardiomiopatía ventricular derecha inducida por el ejercicio", lo que se encuentra asociado a arritmias en atletas de resistencia altamente entrenados³⁰. En nuestra serie, se observó una correlación significativa negativa entre una caída en la motilidad global del ventrículo derecho evaluada por cambio de área fraccional y la elevación de los productos de degradación del colágeno en aquellos individuos menos entrenados. Estos efectos podrían explicarse por un menor acondicionamiento lo que determina mayor estrés oxidativo e inflamación post esfuerzo en aquellos sujetos menos entrenados.

Si bien existe una concordancia significativa entre los

estudios con respecto a la elevación de biomarcadores cardíacos inmediatamente después de un esfuerzo, su significado sigue sin estar claro. Estos son parámetros simples y no invasivos, por lo que se plantea su eventual utilidad clínica en la identificación de sujetos susceptibles y potencialmente en riesgo de un remodelado cardíaco adverso en el contexto de un entrenamiento intenso. No existe una correlación entre el ejercicio y su capacidad para mejorar la salud cardiovascular, la calidad de vida, y la longevidad en general. Se conocen claros beneficios del ejercicio aeróbico moderado en la población general en cuanto a sobrevida general, mortalidad cardiovascular y cáncer. Patil et al³¹ plantearon analizar la actividad física como una droga, que implica indicaciones y contraindicaciones, así como dosificación y sobredosis. Por lo que el rango de seguridad para la población general sería muy amplio y difícil de establecer. Debido a estos antecedentes y a nuestros resultados será necesario continuar evaluando estos biomarcadores de fibrosis miocárdica para ayudar al establecimiento y seguimiento del "entrenamiento" de individuos que superan la cantidad de actividad física habitualmente recomendada.

Las principales limitaciones del estudio son el pequeño tamaño muestral, considerando la dificultad técnica de un estudio con análisis inmediatamente post maratón. Los biomarcadores PIIINP y galectina 3 no son específicos para miocardio, por lo tanto, estudios experimentales que incluyan biopsias miocárdicas o estudios con resonancia magnética se requieren para visualizar la fibrosis y confirmar nuestros resultados. Otra limitación es la evaluación de la función ventricular derecha que no consideró el uso de resonancia magnética. La evaluación por ecocardiografía tiene significativa variabilidad y el strain global del ventrículo derecho incorpora la motilidad del tabique interventricular. Finalmente, el estudio no incluyó población femenina y estos hallazgos no se pueden homologar a otro tipo de disciplinas.

Como conclusión, nuestros datos muestran que el ejercicio físico de alta intensidad produce un importante aumento de biomarcadores de fibrosis miocárdica, lo cual podría tener consecuencias adversas en la estructura y función cardíaca a lo largo del tiempo. Los productos de degradación del colágeno aumentan posterior a un esfuerzo intenso e n sujetos con menor grado de entrenamiento se correlacionan significativamente con la caída de la función ventricular. Esto podría explicarse por una mejor adaptación asociado a menor remodelado adaptativo con respecto al grupo más entrenado.



Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado por los proyectos Fondecyt 1170963 (a LG) y Fondap 15130011 (a LG, MCh, MPO, SL, PFC) de CONICYT, Chile.

Referencias

1. TRIVAX JE, MCCULLOUGH PA. Reviews Phidippides Cardiomyopathy : A Review and Case Illustration. Clin Cardiol. 2012 Feb;35:69-73.
2. ZHANG Q, CHAN Y-S, LIANG Y-J, FANG F, LAM Y-Y, CHAN C-P, et al. Comparison of left ventricular reverse remodeling induced by cardiac contractility modulation and cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with different QRS durations. Int J Cardiol. 2012;1-5.
3. FUNG JWH, YIP GWK, ZHANG Q, FANG F, CHAN JYS, LI CM, et al. Improvement of left atrial function is associated with lower incidence of atrial fibrillation and mortality after cardiac resynchronization therapy. Heart Rhythm. 2008;5:780-6.
4. ABELA M, D'SILVA A. Left Ventricular Trabeculations in Athletes: Epiphenomenon or Phenotype of Disease? Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2018 Oct;20:100.
5. D'ANDREA A, FORMISANO T, RIEGLER L, SCARAFILE R, AMERICA R, MARTONE F, et al. Acute and Chronic Response to Exercise in Athletes: The "Supernormal Heart". Adv Exp Med Biol. 2017;999:21-41.
6. LA GERCHE A, BURNS AT, D'HOOGHE J, MACISAAC AI, HEIDBÜCHEL H, PRIOR DL. Exercise Strain Rate Imaging Demonstrates Normal Right Ventricular Contractile Reserve and Clarifies Ambiguous Resting Measures in Endurance Athletes. J Am Soc Echocardiogr. 2012 Mar;25:253-262
7. SHAVE R, OXBOROUGH D. Endurance Exercise and Myocardial Fibrosis Let Us Keep the Risk in Perspective. Circ Cardiovasc Imaging. 2016 Nov;9(11).
8. CORRADO D, ZORZI A. Sudden death in athletes. Int J Cardiol. 2017 Jun;237:67-70.
9. KONG P, CHRISTIA P, FRANGOIANNIS NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. Cell Mol Life Sci. 2014 Feb;71:549-74.
10. SUGIHARA N, GENDA A, SHIMIZU M, SUEMATSU T, KITA Y, MINAMOTO M, et al. Diastolic dysfunction and its relation to myocardial fibrosis in essential hypertension. J Cardiol. 1988 Jun;18:353-61.
11. ILES L, PFLUGER H, PHROMMINTIKUL A, CHERAYATH J, AKSIT P, GUPTA SN, et al. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. J Am Coll Cardiol. 2008 Nov;52:1574-80.
12. ZHONG X, QIAN X, CHEN G, SONG X. The role of galectin-3 in heart failure and cardiovascular disease. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2018 Oct; 29.
13. SCIACCHITANO S, LAVRA L, MORGANTE A, ULIVIERI A, MAGI F, DE FRANCESCO GP, et al. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. Int J Mol Sci. 2018 Jan;19.
14. HÄTTASCH R, SPETHMANN S, DE BOER RA, RUIFROK WPT, SCHATTKER S, WAGNER M, et al. Galectin-3 increase in endurance athletes. Eur J Prev Cardiol. 2014;21:1192-9.
15. HORSLEV-PETERSEN K, KIM KY, PEDERSEN LR, BENTSEN KD, ULDBJERG N, OXLUND H, et al. Serum aminoterminal type III procollagen peptide. Relation to biosynthesis of collagen type III in experimentally induced granulation tissue in rats. APMIS. 1988 Sep;96:793-804.
16. DOS SANTOS MOREIRA C, SEREJO F, ALCANTARA P, RAMALHINHO V, BRAZ NOGUEIRA J. Procollagen type III amino terminal peptide and myocardial fibrosis: A study in hypertensive patients with and without left ventricular hyper-



- trophy. *Rev Port Cardiol.* 2015 May;34:309–14.
17. LEE EC, FRAGALA MS, KAVOURAS SA, QUEEN RM, PRYOR JL, Casa DJ. Biomarkers in Sports and Exercise: Tracking Health, Performance, and Recovery in Athletes. *J strength Cond Res.* 2017 Oct;31:2920–37.
 18. LANG RM, BADANO LP, MOR-AVI V, AFILALO J, ARMSTRONG A, ERNANDE L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1–39.
 19. RUDSKI LG, LAI WW, AFILALO J, HUA L, HANDSCHUMACHER MD, CHANDRASEKARAN K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Jul;23:685–8.
 20. SALVAGNO GL, SCHENA F, GELATI M, DANESE E, CERVELLIN G, GUIDI GC, et al. The concentration of high-sensitivity troponin I, galectin-3 and NT-proBNP substantially increase after a 60-km ultramarathon. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Feb;52:267–72.
 21. VEGA J, CONTRERAS-BRICEÑO F, SAAVEDRA R, FERNÁNDEZ R, HERRERA S, SALINAS M, et al. Entrenamiento físico de alta intensidad en maratonistas produce mayor remodelado cardíaco y reduce respuesta de estrés oxidativo High-intensity training in marathon runners increases cardiac remodeling and diminishes oxidative stress response. *Rev Chil Cardiol* 2018; 37: 93-103.
 22. MUNOZ D, BARRIENTOS G, ALVES J, GRIJOTA FJ, ROBLES MC, MAYNAR M. Oxidative stress, lipid peroxidation indexes and antioxidant vitamins in long and middle distance athletes during a sport season. *J Sports Med Phys Fitness.* 2018 Dec;58:1713-1719
 23. FISCHER CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev.* 2006;12:6–33.
 24. SCHILD M, EICHNER G, BEITER T, ZÜGEL M, KRUMHOLZ-WAGNER I, HUDEMANN J, et al. Effects of Acute Endurance Exercise on Plasma Protein Profiles of Endurance-Trained and Untrained Individuals over Time. 2016;2016.
 25. WANG TJ, LARSON MG, BENJAMIN EJ, SIWIK DA, SAFA R, GUO C, et al. Clinical and echocardiographic correlates of plasma procollagen type III amino-terminal peptide levels in the community.
 26. DONG R, ZHANG M, HU Q, ZHENG S, SOH A, ZHENG Y et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy. *Int J Mol Med.* 2018;41:599-614.
 27. ELLIOTT AD, LA GERCHE A. The right ventricle following prolonged endurance exercise: are we overlooking the more important side of the heart? A meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2015 Jun;49:724–9.
 28. HEIDBUCHEL H, PRIOR DL, LA GERCHE A. Ventricular arrhythmias associated with long-term endurance sports: what is the evidence? *Br J Sports Med.* 2012 Nov 1;46
 29. LA GERCHE A, CLAESSEN G, DYMARKOWSKI S, VOIGT JU, DE BUCK F, VANHEES L, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction is associated with ventricular arrhythmias in endurance athletes. *Eur Heart J.* 2015;36:1998–2010.
 30. HEIDBUCHEL H, HOOGSTEEN J, FAGARD R, VANHEES L, ECTOR H, WILLEMS R, et al. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J.* 2003 Aug;24:1473–80.
 31. PATIL HR, O'KEEFE JH, LAVIE CJ, MAGALSKI A, VOGEL RA, MCCULLOUGH PA. Cardiovascular damage resulting from chronic excessive endurance exercise. *Mo Med.* 2012;109:312–21.



Reperusión fármaco-invasiva en el manejo del infarto agudo de miocardio en Chile: Un llamado a la acción

*Pablo Sepúlveda, Ramón Corbalán.
División de Enfermedades Cardiovasculares.
Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Recibido el 28 de enero 2019 / Aceptado el 25 de marzo 2019

Rev Chil Cardiol 2019; 38: 46-53

En Chile, se han logrado avances importantes en el manejo del Infarto Agudo de Miocardio (IAM) con elevación del segmento ST (IAMCEST). Debido a la mejoría en el diagnóstico precoz y tratamiento, particularmente, con el incremento de la Angioplastía Primaria (APP), hoy están dadas las condiciones para seguir progresando por la vía de la combinación de estrategias de reperusión y la creación de Redes de Manejo del IAM. El siguiente artículo revisa la evidencia que justifica impulsar dicho avance y se esbozan posibles caminos para lograrlo.

Pharmaco-invasive reperfusion in acute myocardial infarction in Chile: a call for action.

In Chile, important advances have been made in the management of Acute Myocardial Infarction (MI) with ST segment elevation (STEMI). Due to the progress in early diagnosis and treatment, particularly with the increase in Primary Angioplasty (Primary PCI), nowadays there are conditions to improve early management through the combination of reperfusion strategies and the implementation of MI reperfusion networks. The present article reviews the evidence justifying the promotion of this strategy and outlines possible actions to achieve it.

Correspondencia:
Dr. Pablo Sepúlveda V.
Centro de Terapia Endovascular
Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile
psepulveda@med.puc.cl



En Chile, en los últimos 40 años, se han logrado avances importantes en el manejo del Infarto Agudo de Miocardio (IAM) con elevación del segmento ST (IAMCEST). La Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SOCHICAR), a través del registro del Grupo de Estudio Multicéntrico del Infarto de Miocardio (Registro GEMI), ha jugado un rol relevante en el estudio de los principales factores de riesgo, asociado al IAMCEST, en la descripción de las estrategias de reperusión, terapias farmacológicas, mortalidad intrahospitalaria y las complicaciones asociadas. Hemos sido testigos privilegiados de la transición desde la reperusión farmacológica mediante la Trombolisis (TL) a la reperusión por medio de Angioplastia Primaria (APP). En paralelo, la SOCHICAR ha trabajado en conjunto con el Ministerio de Salud (MINSAL) para desarrollar guías de tratamiento del IAMCEST, colaborando en su implementación y difusión. No obstante, observamos con preocupación cómo, a pesar de los avances logrados, todavía existen vacíos o brechas en el acceso a los cuidados óptimos a nivel país. Se han descrito distintas fases en la implementación de programas de tratamiento del IAMCEST (Tabla 1). Chile ha demostrado eficacia en el cumplimiento de la fase inicial, particularmente con la entrada en vigor de la Reforma de Salud el año 2005 (plan AUGÉ). Con lo anterior, se garantizó el diagnóstico del IAM y el acceso a la TL. Por lo tanto, creemos que están dadas las condiciones hoy para seguir progresando por la vía de la combinación de estrategias de reperusión y la creación de redes de manejo del IAM con el fin de mejorar aún más lo alcanzado hasta la fecha.

El siguiente artículo tiene por objetivo revisar los fundamentos que justifican impulsar dicho avance y entrega una propuesta que, esperamos, pueda ser considerada como marco referencial para continuar el trabajo en conjunto con la autoridad sanitaria.

Alternativas para la reperusión oportuna y exitosa: Combinación Trombolisis y Angioplastia

En el tratamiento del IAMCEST, la reperusión precoz

con APP o TL ha logrado disminuir la morbimortalidad en Chile y el mundo en las últimas décadas. Guías nacionales e internacionales recomiendan la reperusión, con cualquiera de ambos métodos, para pacientes que se presenten con menos de 12 horas de iniciados los síntomas del IAM, según disponibilidad¹⁻⁴.

La APP ha demostrado ser superior a la TL, sobre todo si ésta es realizada en centros con la infraestructura, personal y experiencia necesaria para asegurar buenos resultados y disminuir las complicaciones asociadas⁵⁻⁷. No obstante, los altos costos involucrados en la implementación y desarrollo de programas de intervencionismo cardiovascular hacen que la disponibilidad de centros con las capacidades antes mencionadas varíe entre los diferentes países e incluso entre regiones dentro de cada país⁸⁻¹⁰.

La TL - garantizada en el protocolo AUGÉ - es la estrategia más utilizada en el mundo, y constituye una alternativa por la que se puede optar en caso que un paciente no pueda ser tratado dentro de los primeros 60-90 minutos con APP. Una vez que los pacientes han sido tratados exitosamente con TL deben ser referidos dentro de las primeras 24 horas a un centro que cuente con hemodinamia para efectuar una Angioplastia Electiva (APE) con el objetivo de asegurar una permeabilidad coronaria estable en la arteria culpable del IAM¹¹⁻¹⁴. Para aquellos pacientes en los que no se ha logrado una terapia de reperusión oportuna - que en nuestro país alcanza hasta un 30%¹⁰ - o en aquellos casos en los que la TL no ha sido exitosa, persistiendo síntomas o evidencias electrocardiográficas de isquemia a los 90 minutos de terminada la administración del trombolítico, la mejor opción terapéutica es la Angioplastia de Rescate (APR)¹⁵. Esta estrategia ha demostrado mejorar la supervivencia a 6 meses y un año, en comparación a aquellos pacientes que fueron tratados en forma conservadora, manteniéndose sus mejores resultados incluso en seguimientos alejados a más de 5 años¹⁶. Experiencias en países desarrollados han demostrado que la TL precoz - dentro de las primeras 3 horas de iniciado el cuadro - efectuada con un trombolítico de tercera generación como el Tenecteplase (TNK), pue-

TABLA 1: Fases de desarrollo en los cuidados del IAMCEST a nivel nacional

Nivel	Objetivo	Estatus en Chile
Nivel 1	Disponibilidad inmediata de un trombolítico apropiado	+++
Nivel 2	Acceso a un sistema de ambulancias adecuado	+/-
Nivel 3	Implementación de Estrategia Fármaco-invasiva	+
Nivel 4	Angioplastia Primaria en todo el país	?

Adaptado de Mehta S., *Textbook of STEMI Interventions*. 2nd Ed. 2010. HMP Communications LLC.



de ser tan efectiva como la APP¹⁷⁻²⁰. La estrategia de combinar TL con derivación rutinaria inmediata a un centro de hemodinamia con la intención de realizar angioplastia precozmente – ya sea APR o APE –, es lo que se conoce como Estrategia Fármaco-invasiva (FI), la que ha demostrado tener impacto similar al de la APP en cuanto a reducción de morbimortalidad intrahospitalaria y alejada²¹⁻²⁶. Esta estrategia fue evaluada en el estudio STREAM que incluyó 1.892 pacientes que consultaron precozmente²⁷. Dicho estudio demostró que en aquellos pacientes que se presentan entre 1-3 horas de evolución a un centro sin capacidad de hemodinamia de urgencia, y sin posibilidad de derivación antes de 60 minutos, la TL con TNK resulta tan efectiva como la APP, en términos de reducir la mortalidad por cualquier causa, shock, falla cardíaca o reinfarcto, evaluados a 30 días (12,4% vs 14,3%, respectivamente; $P=0,21$). Este efecto beneficioso también se observó para los mayores de 75 años, grupo de mayor riesgo y particularmente susceptible a la hemorragia intracerebral (HIC) post TL. Al administrar solo el 50% de la dosis de TNK en estos pacientes, la HIC disminuye a la mitad (0,5% vs 1,0%) y no muestra diferencias significativas con el grupo sometido a la APP (0,3%; $p=0,45$). Por otra parte, en un análisis preespecificado del estudio STREAM se constató, además, una tendencia a la disminución de la efectividad de la APP con demoras asociadas al traslado y tiempos de activación de los laboratorios de hemodinamia. Se estima que con retrasos >55 minutos en efectuar la APP, el grupo de pacientes que recibe terapia FI tienen mejor pronóstico que los pacientes tratados con APP para el mismo objetivo compuesto antes mencionado (10,6% vs 10,3% {<55 minutos}; 13,9% vs 17,9% {>55-97 minutos}; 13,5 vs 16,2% {>97 minutos})²⁸. Resultados similares habían sido reportados previamente en el estudio FAST MI, realizado en Francia, y que evaluó TL precoz efectuada en ambulancias o al llegar a un centro asistencial versus APP, encontrándose que cuando la TL se iniciaba dentro de las primeras 2 horas de consulta sus resultados precoces y alejados eran superiores a la APP¹¹.

Situación Actual de la Reperusión en IAMCEST en Chile

De acuerdo con cifras del MINSAL, en un año en Chile ocurrieron 17.875 infartos al miocardio. De éstos, un total de 2.327 se trataron con APP y 1.629 se trataron con TL. Esto implica que sólo alrededor de un 20% de los pacientes con IAM reciben una estrategia de reperusión

en la fase aguda. Más aun, 5.993 pacientes son tratados con APE pasadas las primeras 24 a 48 horas de ocurrido el IAM, lo que implica que los pacientes no fueron tratados en las primeras horas y que la recanalización tardía de la arteria culpable del IAM no va a tener el mismo impacto en la recuperación, ni en disminuir el tamaño de este. La razón de tener una alta proporción de pacientes tratados con angioplastia electiva puede ser que los pacientes consulten después de las primeras 6 horas, o que el diagnóstico no se haga en forma oportuna, o que se haya optado por referir a los pacientes a una APE sin utilizar la TL. Por último, un total de 7.926 pacientes no reciben ninguna terapia de reperusión o recanalización coronaria y son los que tienen mayor mortalidad. Los datos del Registro GEMI han confirmado que la mortalidad intrahospitalaria en pacientes tratados a tiempo con APP en hospitales públicos es de un 5%, que la mortalidad en los tratados solo con TL es de un 8 a 10% y que en los no tratados es superior al 14%¹⁰.

Actualmente, la TL con estreptoquinasa (SK) o TNK se encuentra garantizada por la normativa y guías vigentes¹. Luego de la implementación de la Reforma de Salud y la entrada en vigor del plan AUGE, el diagnóstico y tratamiento del IAM ha mejorado sustancialmente. Esto ha permitido disminuir la mortalidad intrahospitalaria del IAM, de 12 a 8,6% para el periodo pre y post reforma²⁹. Se ha notado además un impacto positivo en las terapias de reperusión, aumentando la TL de 50 a 61% y la APP de 2,0 a 7,3% para el mismo período. Particularmente relevante ha sido el impacto en grupos de alto riesgo como pacientes de sexo femenino en los que la disminución de la mortalidad intrahospitalaria ha sido aún más marcada, de 18 a 8,3%¹⁰.

Necesidad de desarrollo de un programa de reperusión Fármaco-Invasivo: El Concepto de Redes de Reperusión

La evidencia presentada permite predecir que en nuestro país nos encontramos, actualmente, en las condiciones ideales para poder implementar una estrategia FI para el manejo del IAMCEST ya que: (a) se ha demostrado un aumento del diagnóstico oportuno del IAM y mejorías sostenidas en su manejo y tratamiento, particularmente con el incremento de la APP; (b) existen alternativas de tratamiento (TL y APP) que se encuentran actualmente garantizadas por ley; (c) existe un trombolítico de última generación (TNK) también garantizado y (d) han aumentado los centros terciarios con capacidad de ofrecer hemodinamia de urgencia para realizar APP y estudios



prioritarios, o semi-urgentes.

Tradicionalmente, la elección del mejor método de reperusión ha estado supeditada al tiempo de evolución del IAM y a la posibilidad de contacto oportuno (antes de 90 minutos) con un centro con capacidad de hemodinamia³⁰⁻³⁴. Sin embargo, en la práctica clínica habitual en nuestro medio, se producen demoras mayores a las teóricamente esperadas por distintos factores, como la falta de ambulancias adecuadas para el traslado, dependencia de traslado por el Servicio de Atención Médica de Urgencia (SAMU), congestión en horas críticas, demora en activar al personal especializado una vez que el paciente accede al centro terciario, etc.

Una alternativa potencialmente atractiva para mejorar la calidad y resultados del tratamiento del IAMCEST es el desarrollo de sistemas integrados de cuidados por medio de redes asistenciales, también llamadas “Redes de Reperusión”³⁵. Con esta aproximación, se busca optimizar los recursos técnicos y humanos tanto en aquellos centros secundarios sin capacidad de laboratorio de hemodinamia (denominados hospitales “spokes” {conexión}), como en los hospitales terciarios de alto volumen con capacidad APP (hospitales “hubs” {centrales}). Los factores que se consideran esenciales para la implementación de redes de reperusión se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2: Factores para organización de Redes de Reperusión

Número único de emergencia (regional)
Ambulancias equipadas con ECG de 12 derivaciones y médicos o personal paramédico entrenado en el soporte vital básico y avanzado
Acceso telefónico directo al laboratorio de hemodinamia
Protocolos para manejo estándar (diagnóstico, tratamiento, derivación)
Cardiólogo, Urgenciólogo o Intensivista como líder de la red local (un “champion”)
Involucramiento de autoridades de salud a nivel local y nacional
Campañas de Información Pública (televisión digital)
Reuniones regulares entre partes involucradas
Registro prospectivo de datos

(Adaptado de Huber, K et al³⁵).

Para poner en marcha estas redes “hub-spoke” (centro-periferia) se requiere de esfuerzos coordinados entre médicos generales, urgenciólogos y cardiólogos, en ambos puntos de la red. Existen experiencias de varios grupos organizados que han mostrado con éxito cómo este

tipo de aproximación integrada al manejo del IAM produce resultados alentadores en el corto plazo³⁶⁻³⁸. Una pieza clave en la articulación de estas redes es la estrategia de reperusión FI. El objetivo principal es minimizar los retardos en el sistema desde que se produce el primer contacto médico en adelante, sobre todo para aquellos centros en los que los tiempos de traslado se encuentran por sobre los recomendados en las guías terapéuticas, o para aquellos pacientes que se presenten precozmente una vez iniciado los síntomas de IAM.

Experiencia Inicial: De la teoría a la práctica

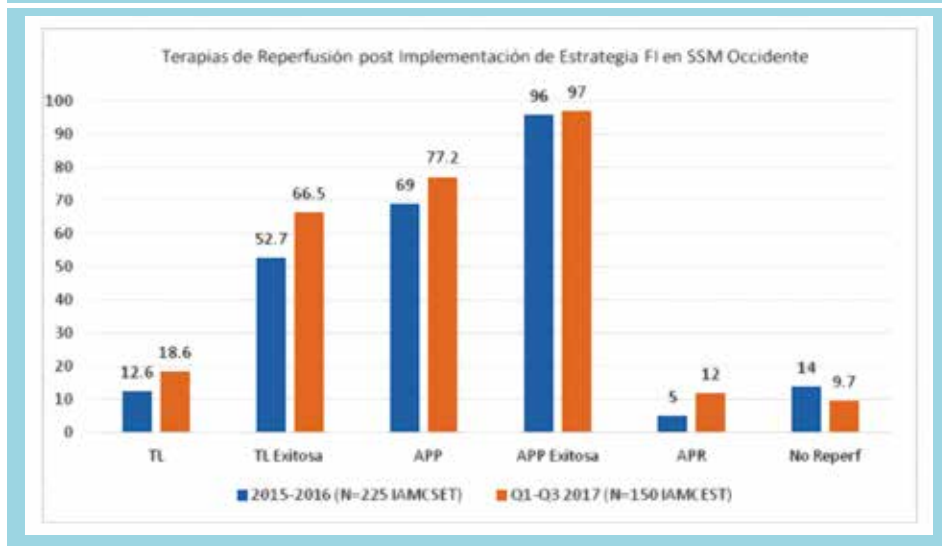
La estrategia FI está siendo implementada paulatinamente y con éxito en distintas regiones y servicios de salud del país. Uno de los primeros en adoptar esta modalidad fue el Servicio de Salud Metropolitano Occidente (SSM Occ). En el año 2017 se implementó un plan piloto para pacientes que consultaran con <3 horas de evolución de IAM³⁹. Se seleccionaron tres hospitales de nivel secundario, distantes con el centro de referencia entre 40-70 km. que, a pesar de ubicarse relativamente cerca, no siempre podían garantizar el traslado antes de 90 minutos para efectuar APP. En un análisis inicial, para la comparación con el período 2015-2016, con el inicio de la estrategia FI como rutina de tratamiento en el IAM en este grupo de pacientes, se observó un aumento en la TL y mayor éxito en la misma - asociada al uso principalmente de TNK (70% vs 91%) – aumento de la APP (5% vs 12%) y, lo más importante, una reducción de la no reperusión (14% vs 9,7%) (Figura 1).

Actualmente, el MINSAL se encuentra modificando las estrategias de reperusión del IAMCEST, para lo que se han publicado documentos orientados principalmente a los servicios de urgencia (Código IAM) y se espera pronto la actualización de las guías de manejo del IAM, incorporando la evidencia aquí resumida.

Propuesta: ¿Cómo seguir avanzando?

En primer lugar, debe efectuarse una campaña de educación a la población respecto de los síntomas de un IAM y sobre la importancia de consultar a la brevedad en caso de sospecha de los mismos. De esta manera se podría conseguir que los pacientes consulten dentro de las primeras 3 horas de iniciados los síntomas, que se llegue a un diagnóstico rápido y se tome la mejor decisión de estrategia de reperusión para cada paciente y así reducir más aún la morbimortalidad intrahospitalaria. Tan importante como educar a la población, es educar a los profesionales que participan en la atención de estos enfermos, sobre

Figura 1: Terapias de Reperusión post implementación de Estrategia Fármaco-Invasiva.



todo, considerando la alta rotación de médicos en los servicios de urgencia y/o centros primarios. En este punto, la SOCHICAR y el MINSAL deben seguir colaborando estrechamente como hasta ahora confeccionando Guías de tratamiento y organizando cursos de educación médica continua.

En segundo lugar, se debe implementar, tanto en los Centros de Atención Primaria como en hospitales secundarios, una estrategia de manejo y toma de decisiones rápidas. Una vez efectuado el diagnóstico electrocardiográfico de IAMCEST – con apoyo de telemedicina – se debe definir la mejor estrategia a utilizar, no solo en base al tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, sino que, además, considerando la demora en el traslado a un centro con capacidad de angioplastia primaria. Este tiempo no debiera ser mayor a dos horas, de lo contrario, debe efectuarse inmediatamente trombolisis con TNK por vía endovenosa y trasladar al paciente al término de esta al centro equipado con angioplastia para evaluar reperusión. Esto es de particular relevancia en aquellos pacientes que se presenten con menos de 3 horas de evolución, período en que la estrategia FI es más exitosa.

La implementación de estos cambios en el manejo del IAM requiere establecer “redes de reperusión” entre los centros primarios o secundarios con servicios de hemodinamia para la optimización de los tiempos de tratamiento. Dentro de los múltiples factores descritos para la implementación de dichas redes, es clave, disponer de un sistema telefónico o digital centralizado para coordinar el

tratamiento y derivación de enfermos. De esta manera, se aseguraría que todo infarto que consulte en una determinada zona sea tratado bajo las mismas directrices.

Esta estrategia descrita, debiera ser seguida de una campaña de educación y prevención secundaria para pacientes y familiares con el fin de mejorar la adhesión al tratamiento, cambios de hábitos de vida y prevenir nuevos eventos cardiovasculares. En este punto, replicar experiencias exitosas de otros países (ej. Get With The Guidelines de la American Heart Association) basadas en seguimiento por enfermeras entrenadas pudiera ser una solución atractiva. Para ello, se deben comprometer recursos y horas específicas que dependan del MINSAL.

Finalmente, lo antes descrito debe ir acompañado de un exhaustivo registro – idealmente centralizado – que dé cuenta de la realidad del tratamiento del IAM a nivel país. Se obtendrían de esta manera cifras fidedignas, no sesgadas, ni parciales, que permitan optimizar aún más el manejo del IAM; además, permitiría desarrollar políticas públicas eficientes y oportunas. Este es uno de los desafíos más importantes que enfrenta actualmente la SOCHICAR, en el que se está trabajando activamente con el fin de mejorar sus bases de datos e integración de la información en línea.

Conclusión:

Los avances en el tratamiento de reperusión del IAMCEST han sido importantes y consistentes en el tiempo.



Sin embargo, ha llegado el momento de ir más allá de la reperusión farmacológica y propender a la reperusión fármaco-invasiva. La implementación de redes de reperusión eficientes y coordinadas será clave en lograr dicho avance. La SOCHICAR, mancomunadamente con la autoridad sanitaria, debe jugar un rol activo en la edu-

cación de la población general y profesionales dedicados al tratamiento del IAM. Así mismo, debe participar de la confección de guías de tratamiento y mejoras de los sistemas de registro con el fin de obtener información que permita una constante revisión y perfeccionamiento de la atención entregada.

Referencias

1. <http://www.minsal.cl>. Guía Clínica 2010 Infarto Agudo del Miocardio con Supradesnivel del Segmento ST. Minsal 2010.
2. O'GARA P, KUSHNER FG, ASCHEIM DD, CASEY DE JR, CHUNG MK, DE LEMOS JA, et al. 2013 ACC/AHA Guidelines for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:e78-e140.
3. IBANEZ B, JANES S, AGEWALL S, ANTUNES MJ, BUCIARELLI-DUCCI C, BUENO H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2018; 39: 119-177.
4. NEUMAN FJ, SOUSA-UVA M, AHLSSON A, ALFONSO F, BANNING AP, BENEDETTO U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2018; 00: 1-96.
5. VAN DE WERF F. The history of coronary reperfusion. *European Heart Journal* 2014; 35: 2510-2515.
6. WEAVER WD, SIMES RJ, BETRIU A, GRINES CL, ZIJLSTRA F, GARCIA E, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093-2098.
7. KEELEY EC, BOURA JA, GRINES CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003; 361:13-20.
8. HALVORSEN S, HUBERT K. The role of fibrinolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost* 2011; 105: 390-395.
9. KRISTENSEN S, LAUT KG, FAJADET J, KAIFOSZOVA Z, KALA P, DI MARIO C, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *European Heart Journal* 2014; 35: 1957-1970.
10. BOLETÍN GEMI 2013. Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
11. DANCHIN N, PUYMIRAT E, STEG PG, GOLDSTEIN P, SCHIELE F, BELLE L, et al. Five-year survival in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the French Registry on Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 cohort. *Circulation* 2014; 129: 1629-1636.
12. FERNÁNDEZ-AVILÉS F, ALONSO JJ, CASTRO-BEIRAS A, VÁSQUEZ N, BLANCO J, ALONSO-BRIALES J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1045-1053.



13. BORGIA F, GOODMAN SJ, HALVORSEN S, CANTOR WJ, PISCIONE F, LE MAY MR, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31: 2156–2169.
14. BUCKLEY JW, NALLAMOTHU BK. Percutaneous coronary intervention after successful fibrinolytic therapy for ST elevation myocardial infarction. Better late than never. *J Am Coll Cardio* 2010; 55:111-113.
15. GERSHLICK AH, STEPHENS-LLOYD A, HUGHES S, ABRAMS K, STEVENS S, UREN N, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005; 353: 2758-2768.
16. CARVER A, RAFELT S, GERSHLICK AH, FAIRBROTHER KL, HUGHES S, WILCOX R et al. Longer-term follow up of patients recruited to the REACT (Rescue Angioplasty Versus Conservative Treatment of Repeat Thrombolysis Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 118-126.
17. ARMSTRONG PW, WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006; 37: 1530-1538.
18. BONNEFOY E, STEG PG, BOUTITIE F, DUBIEN PY, LAPOSTOLLE F, RONCALLI J, et al. Comparison of primary angioplasty and prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009; 30: 1598-1606.
19. WESTERHOUT CM, BONNEFOY E, WELSH R, STEG PG, BOUTITIE F, ARMSTRONG PW. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *Am Heart J* 2011; 161: 283-289.
20. MADAN M, HALVORSEN S, DI MARIO C, TAN M, WESTERHOUT CM, CANTOR CW, et al. Relationship between time to invasive assessment and clinical outcomes of patients undergoing an early invasive strategy after fibrinolysis for ST-Segment elevation myocardial infarction. A patient-level analysis of the randomized early routinely invasive clinical trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 166-174.
21. ANTMAN EM, VAN DE WERF F. Pharmacoinvasive therapy: the future of treatment for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 2480-2486.
22. ARMSTRONG PW, BODEN WE. Reperfusion paradox in ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2011; 155:389–391.
23. KOUL S, ANDELL P, MARTINSSON A, GUSTAV SMITH J, VAN DER PALS J, SCHERSTÉN F, et al. Delay from first medical contact to primary PCI and all-cause mortality: a nationwide study of patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3: e000486.
24. BAINEY K, ZHENG Y, BRASS B, TYRELL B, LEUNG R, WESTERHOUT C, et al. A real-world comparison of a pharmacoinvasive versus primary PCI strategy in STelevation myocardial infarction: STsegment recovery and clinical outcome. *European Heart Journal* 2018. 39 (suppl_1) Abstr 2723.
25. SINAEVE PR, VAN DE WERF F. Transporting STEMI patients for primary PCI: A long and winding road paved with good intentions? *Eur Heart J* 2016; 37:1041-1043.
26. CARILLO X, FERNANDEZ-NOFREIRAS E, RODRIGUEZ-LEOR O, OLIVERAS T, SERRA J, MAURI L, et al. Early ST elevation myocardial infarction in non-capable percutaneous coronary intervention centers: in situ fibrinolysis vs percutaneous coronary intervention transfer. *Eur Heart J* 2016; 37: 1034-1040.
27. ARMSTRONG PW, GERSHLICK A, GOLDSTEIN P, WILCOX R, DANAYS T, LAMBERT Y, et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1379-1387.
28. GERSHLICK A, WESTERHOUT CM, ARMSTRONG PW, HUBEK K, HOLVORSEN S, STEG PG, et al. Impact of pharmacoinvasive strategy when delays to primary PCI are prolonged. *Heart* 2015; 101: 692-698.
29. NAZZAL C, CAMPOS P, CORBALÁN R, LANAS F, BARTOLUCCI J, SANHUEZA P, et al. Impacto del plan AUGE en el tratamiento de pacientes con infarto agudo al miocardio con suprasensible ST, en hospitales chilenos. *Re Méd Chile* 2008; 136: 1231-1239.
30. CZARNECKI A, WELSH RC, YAN RT, DEYOUNG JP, GALLLO R, ROSE B, et al. Reperfusion strategies and outcomes of ST-Segment elevation myocardial infarction patients in Canada: observations from the global registry of acute coronary events (GRACE) and the Canadian registry of acute coronary events (CANRACE). *Canadian Journal of Cardiology* 2012; 28: 40-47.
31. ARÓS F, HERAS M, VILA J, SANZ H, FERREIRA-GONZÁLEZ I, PERMANYER-MIRALDA GAIETÀ, et al. Reduction in 28 days and 6 months of acute myocardial infarction mortality from 1995 to 2005. Data from PRIANHO I, II and MASCARA registries. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 972-980.



32. ZEYMER U, ARNTZ HR, DIRKS B, ELLINGER K, GEN-ZWÜRKER H, NIBBE L, et al. Reperfusion rate and inhospital mortality of patients with ST segment elevation myocardial infarction diagnosed already in the prehospital phase: results of the German prehospital myocardial infarction registry (PREMIR). *Resuscitation* 2009; 80: 402-406.
33. BODEN WE, EAGLE K, GRANGER CB. Reperfusion strategies in acute ST-Segment elevation myocardial infarction. A comprehensive review of contemporary management options. *J Am Coll Cardio* 2007; 50: 917-929.
34. TARANTINI G, VAN DE WERF F, BILATO C, GERSCH B. Primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is it worth the wait? The risk-time relationship and the need to quantify the impact of delay. *Am Heart J* 2011;161: 247-53.
35. HUBER K, GERSH B, GOLDSTEIN P, GRANGER C, ARMSTRONG P. The organization, function, and outcomes of ST-elevation myocardial infarction networks worldwide: current state, unmet needs and future directions. *European Heart Journal* 2014; 35: 1526-1532.
36. HENRY TD, TATE UNGER B, SHSRKEY SW, LIPS DL, PEDERSEN WR, MADISON JD, et al. Design of a standardized system for transfer of patients with ST-segment elevation myocardial infarction for percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2005; 150: 373-384.
37. PAPAIONNOU GI, DADA MR, PATEL SB, LUNDBYE JB, ATHAR H, KAZI FA, et al. Improved outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction presenting to community hospitals and treated with facilitated percutaneous coronary intervention with antecedent bolus fibrinolytic and/or glycoprotein IIb/IIIa therapy. *Circulation* 2004; 110(17): 537.
38. TING HH., BELL MR, BRESNAHAN JF, HARO LH, LAMP MB, HAMMES L, et al. Mayo Clinic Fast Track protocol for ST-elevation myocardial infarction: process improvements to minimize delays in treatment (abstr). *J Am Coll Cardio* 2006; 47: Suppl A:268A.
39. SEPULVEDA P. AHA/SOCHICAR Project: Strategies in Pharmacologic Invasive Reperfusion. AHA/Chilean Society of Cardiology Joint Session. American Heart Association Scientific Sessions 2017, San Diego, USA.



Enfermedades cardiovasculares y cáncer: ¿dos entidades mutuamente relacionadas?

Evelyn Mendoza-Torres^{1,2}, Roberto Bravo-Sagua³, Mónica Villa¹, Nancy Flores¹, María José Olivares¹, Ximena Calle, Jaime A Riquelme¹,
Claudia Bambs⁴, Pablo Castro⁵, Sergio Lavandero^{1, 6}

1. Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas y Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
2. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Barranquilla, Colombia.
3. Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Instituto de Nutrición y de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago, Chile.
4. Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
5. Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), División de Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
6. Departamento de Medicina Interna (División Cardiología), University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA.

Recibido el 24 de enero 2019 / Aceptado el 09 de abril 2019

Rev Chil Cardiol 2019; 38: 54-63

Las enfermedades cardiovasculares y el cáncer son enfermedades crónicas transmisibles culturalmente, y las dos causas principales de mortalidad en el mundo. Además del gran impacto sobre la mortalidad y morbilidad, estas enfermedades han mostrado un alto grado de relación entre ellas debido, entre otras razones, a que comparten factores de riesgo y mecanismos biológicos. La alta incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con cáncer es un fenómeno conocido que ha orientado el desarrollo del campo interdisciplinario de la cardio-oncología. Sin embargo, en la última década han surgido evidencias que muestran el papel que desempeñan las enfermedades cardiovasculares en el desarrollo de cáncer. Un estudio reciente publicado por Meijers y cols, en agosto de 2018 en *Circulation*, mostró que la insuficiencia cardíaca post-infarto del miocardio contribuye significativamente al desarrollo

del cáncer de colón, apoyando lo obtenido en estudios epidemiológicos anteriores. Este estudio también sugiere que el crecimiento tumoral podría producirse por factores secretados por el corazón insuficiente abriendo un amplio grupo de posibilidades de investigación en lo que sería un nuevo campo de la medicina cuyo propósito sería el desarrollo de nuevas estrategias para el seguimiento y tratamiento del cáncer en pacientes con enfermedades cardiovasculares. El presente artículo revisa los factores de riesgo, y mecanismos celulares y moleculares, que son comunes en las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, la contribución del trabajo de Meijers y cols hacia un mayor entendimiento de la interrelación entre estas patologías y las perspectivas futuras con respecto a los nuevos hallazgos.

Palabras clave: enfermedades cardiovasculares, cáncer, insuficiencia cardíaca, factores de riesgo.



Cardiovascular Diseases and cancer: ¿mutually related entities?

Cardiovascular diseases and cancer are culturally transmitted chronic diseases and the two main causes of death globally. In addition to their high morbidity and mortality, these diseases are closely related, due to their common risk factors and biological mechanisms. The high incidence of cardiovascular diseases in cancer patients is widely known phenomenon, which has oriented the development of the interdisciplinary field of cardio-oncology. Nonetheless, there is emerging evidence in the last decade suggesting a potential role for cardiovascular diseases in the onset of cancer. A recent publication by Meijers et al in the scientific cardiovascular journal *Circulation* showed that heart failure significantly contributes to tumor growth, confirming

previous epidemiological findings suggesting this hypothesis. Moreover, this study indicates that tumor growth may be stimulated by the secretion of factors from the failing heart, opening a wide spectrum of research areas in what may be suggested as a new field in medicine that would seek to develop new strategies to treat and prevent cancer in patients with cardiovascular diseases. This article will review shared risk factor and common cellular and molecular pathways in cardiovascular diseases and cancer, the contribution of Meijers et al to a better understanding of the connection of these diseases and future perspectives in light of the new evidence.

Key words: cardiovascular diseases, cancer, heart failure, risk factors.



Enfermedades crónicas transmisibles culturalmente

El concepto original de enfermedades crónicas no transmisibles incluye el cáncer, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad y enfermedades cardiovasculares. Estas patologías se caracterizan por ser de larga duración, progresión lenta, incurables y resultan de la combinación de factores genéticos, fisiológicos, ambientales y conductuales tales como la industrialización, pobreza, tabaquismo, alcohol, alimentos procesados e inactividad física¹⁻⁴. El término no transmisible y las características citadas anteriormente solo entregan una visión muy parcial de estas enfermedades. No abordan sus condiciones de transmisibilidad social y cultural, generando importantes limitaciones debido a que el problema es observado solo desde el comportamiento individual y no desde el entorno social, proporcionando muy poca relevancia a los antecedentes sociogenéticos.

A partir de la propuesta de Allen & Feigl (2017)¹, se está debatiendo el cambio del nombre de las enfermedades crónicas no transmisibles, por uno que permita apreciar la transmisión social y cultural de estas enfermedades. Para ello se debe analizar de manera global sus factores de riesgo, los cuales poseen una naturaleza antropogénica y socialmente contagiosa, siendo influenciados por las condiciones económicas, intergeneracionales y culturales, como muestra el estudio de Christakis & Fowler (2007), donde se describe la transmisión de la obesidad a través de los vínculos sociales, determinando la importancia de las relaciones interpersonales y no de las distancias geográficas en la inducción y difusión de la obesidad⁵.

El término “no transmisible” genera un menor impacto por considerarse “no problemático”, derivando en una percepción de menor importancia que, a su vez, conlleva a una baja inversión en los recursos destinados a prevención y estudio de las enfermedades crónicas no transmisibles en comparación con las enfermedades infecciosas. Esta percepción influye desde los gobiernos, pasando por la sociedad hasta el sector privado. A partir de las evidencias mencionadas, se fundamenta la búsqueda de un nuevo concepto de las enfermedades crónicas no transmisibles que se ajuste a su condición de transmisión social y cultural. Al debatir sobre esta nomenclatura, se espera influir positivamente a las acciones preventivas y al estudio de las mismas, permitiendo fomentar la innovación, acción multisectorial, aumento de recursos y oportunidad para asegurar un enfoque más equilibrado e integrado para establecer las prioridades

de salud pública.

Estas enfermedades son la principal causa de muerte en el mundo (responsables del 80% del total de muertes)⁶. En Chile, cerca del 84% de la población fallece debido a ellas, significando un gran costo económico para el país y para las personas que las poseen. La última Encuesta Nacional de Salud 2016-17 (ENS) corrobora la alta prevalencia de factores de riesgo y baja de factores protectores^{7,8} (Figura 1), además, permite visualizar una sociedad con desigualdades también a nivel de las enfermedades de acuerdo con la situación educacional, edad y sexo. A través de estos resultados se observan que los esfuerzos son insuficientes y no logran controlar la incidencia de estas enfermedades en nuestra sociedad⁸⁻¹⁰.

Impacto de las dos principales enfermedades crónicas transmisibles culturalmente: enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

Entre las enfermedades crónicas, las cardiovasculares y el cáncer son las principales causas de muerte a nivel mundial. Las enfermedades cardiovasculares lideran las estadísticas, causando 17,7 millones de muertes por año, seguidas por el cáncer, responsable de 8.8 millones de muertes⁶. En Chile, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer generan más de la mitad de las muertes por año, correspondientes a 27,1% y 25,8%, respectivamente¹¹. La idea de un potencial vínculo entre ambas enfermedades no es nueva y, actualmente, estas enfermedades ya no son consideradas entidades independientes, debido al creciente número de evidencias que sugieren una estrecha relación entre ellas¹².

Factores de riesgo comunes entre las enfermedades cardiovasculares y el cáncer

El cáncer y las enfermedades cardiovasculares comparten factores de riesgo y mecanismos biológicos que pueden dar cuenta de su interconexión y, a la vez, confundir o enmascarar una posible relación causa-efecto¹³. Entre los factores de riesgo se encuentran el tabaquismo, sedentarismo, dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad^{12,13}. Dentro del mecanismo que comparten estas patologías cabe destacar la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la autofagia¹⁴⁻²³.

La inflamación crónica es una respuesta inmune persistente, inicialmente local y a largo plazo sistémica, que está presente en estos dos grupos de enfermedades y que es clave, tanto en su patogénesis, como en su progresión^{14,22,23}. Este proceso, en ambos casos, genera la activación de células del sistema inmune, las

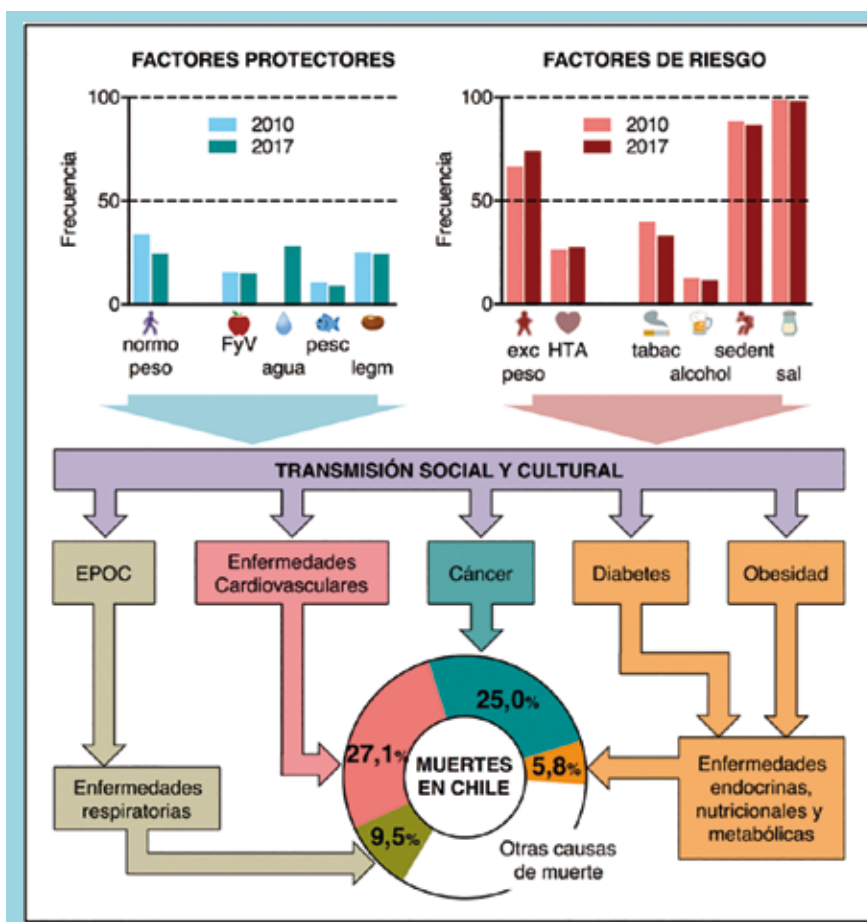


Figura 1. Múltiples factores contribuyen al desarrollo de enfermedades crónicas. En el Chile de hoy, los factores protectores contra las enfermedades crónicas son, en general, poco prevalentes [7,8]. Entre estos se encuentran el ser normopeso, y el consumo de las cantidades recomendadas de frutas y verduras (FyV), agua, pescados y mariscos (pesc) y legumbres (legm). Por el contrario, los factores de riesgo son muy frecuentes en nuestra población, son como el exceso de peso, la hipertensión arterial (HTA), el tabaquismo (tabac), el consumo excesivo de alcohol, el sedentarismo (sedent) y el consumo excesivo de sal [7,8]. Estos factores, los cuales están asociados a conductas y estilos de vida, no parecen mejorar en el tiempo. La raíz de ello se encontraría en que estos factores son transmisibles social y culturalmente, lo que hace que las enfermedades crónicas tengan un enorme impacto en la salud de la población, transformándose, por lejos, en las principales causas de muerte en nuestro país [10].

cuales activan algunas vías de señales (NFκB, HIF-1, STAT) que promueven la expresión de los principales mediadores inflamatorios (TNF-α, IL-1, IL-6, TGF-β1, COX-2, iNOS), activación de fibroblastos y células endoteliales, aumento de proteínas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, p-selectinas), síntesis de factores de crecimiento (PDGF y FGF) e incremento en la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS)^{13,25-27}. Existe evidencia que varias de estas moléculas participan directamente en la patogenia de estas enfermedades y se encuentran elevadas en la sangre de pacientes con estas patologías²⁸⁻³¹. Por ejemplo, TGF-β1, PDGF, FGF y VCAM-1 son claves en el proceso de aterosclerosis y se ha descrito que aumentan tanto la proliferación de células tumorales como la angiogénesis^{28,32-40}. A su vez el incremento de las ROS lleva al desarrollo de estrés oxidativo, el que también contribuye activamente a la progresión de estas patologías, el caso del cáncer produce daño de DNA, activación de proto-oncogenes y aumento del microambiente inflamatorio⁴¹. En el caso de ECV, estas especies contribuyen a la oxidación del

LDL que es punto de inicio de la formación de la placa de ateroma y en isquemia/reperusión produce daño cardíaco^{42,43}. El tercer mecanismo común entre ECV y cáncer es la autofagia, esta vía media la degradación de proteínas y de organelos dañados, lo que permite reciclar componentes celulares en condiciones de carencia de nutrientes o frente a condiciones de estrés, como el estrés oxidativo⁴⁴. Cuando la homeostasis no logra ser recuperada, este proceso culmina con la muerte celular⁴⁵. Existen antecedentes de que la activación de la autofagia favorece el desarrollo de diferentes tipos de cáncer¹⁷⁻¹⁹. En el caso de las ECV, se ha descrito que tanto el aumento, como su disminución, contribuyen a la patogenia de estas enfermedades^{20,21}. A su vez, ha sido descrito que varias citoquinas producidas en procesos inflamatorio pueden regular la autofagia⁴⁶.

Cardio-oncología

La incidencia de la enfermedad cardiovascular como consecuencia indirecta del cáncer ha sido extensamente estudiada. Desde hace varios años se ha descrito que



los pacientes que sobreviven al cáncer tienen una mayor mortalidad a largo plazo por causa de las enfermedades cardiovasculares, debido a que la mayoría de las terapias contra el cáncer, tanto la radioterapia como la quimioterapia, son potencialmente tóxicas para el corazón^{47,48}. En el contexto de lo indicado, las antraciclinas son fármacos ampliamente descritos como cardiotoxicos. El mecanismo por cual ejercen su efecto contempla la generación de ROS, así como la unión a topoisomerasa tipo II para así generar disfunción mitocondrial⁴⁹. Sin embargo, los medicamentos anti-cancerígenos tienen un alto espectro de cardiotoxicidad que abarca desde efectos a nivel celular, como el daño mitocondrial y la apoptosis, hasta el desarrollo de síndrome metabólico, considerado por algunos autores como el intermediario entre cáncer y las enfermedades cardiovasculares^{50,51}. Desde una perspectiva clínica, se puede predecir daño cardíaco inducido por anticancerígenos considerando la edad en la cual se recibe el tratamiento, la existencia de factores de riesgo cardiovascular y el uso de dosis acumulativas de éstos fármacos⁴⁹. Los efectos negativos involucran tanto episodios de isquemia, como el desarrollo de arritmias que pueden afectar la función ventricular izquierda y terminar en el desarrollo de insuficiencia cardíaca⁴⁷. La disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer ha sido definida como la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) entre un 10 y 53%⁵². Sin embargo, actualmente no existe un criterio único para definir la cardiotoxicidad mediada por antracilinas, toda vez que existe una incidencia del 12% de arritmias en pacientes tratados con éstos fármacos, mientras que el 2 a 4% presentan insuficiencia cardíaca y 9 a 11% presentan una caída en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo⁴⁹. Considerando la sólida y abundante evidencia asociada al efecto cardiotoxico de fármacos anticancerígenos, el campo de investigación de la cardio-oncología enfoca actualmente sus esfuerzos en desarrollar estrategias que permitan proteger el corazón de la quimioterapia, más existe una necesidad imperativa de desarrollar terapias con aplicabilidad clínica efectiva. Los tratamientos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas beta-adrenérgicos, antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI), o dexrazoxane no son considerados de rutina para contrarrestar la cardiotoxicidad inducida por quimioterápicos⁴⁹. Actualmente, el preconditionamiento isquémico puede ser una estrategia novedosa para proteger al miocardio de los efectos tóxicos de la doxorubicina⁵³, pero se requieren

más estudios para explorar su potencial cardioprotector en modelos animales in vivo, con el fin de, eventualmente, evaluar su efectividad en pacientes.

Evidencias epidemiológicas de una relación nueva entre enfermedad cardiovascular y cáncer Si bien se conoce mucho respecto a cómo el cáncer puede generar enfermedades cardiovasculares⁵⁴, existe escasa evidencia concreta sobre la posibilidad de que las enfermedades cardiovasculares puedan inducir y promover cáncer. Las primeras sugerencias sobre esa posible relación se obtuvieron a partir de estudios observacionales. En 2013, Hasin et al, observaron que pacientes con insuficiencia cardíaca presentaban un mayor riesgo (68%) de ser diagnosticados con cáncer en comparación con un grupo control. Además, estos pacientes tuvieron un mayor riesgo de morir (56%) en comparación con pacientes con insuficiencia cardíaca sin cáncer⁵⁵. El riesgo de aparición de cáncer comenzó 2 años después del diagnóstico de la insuficiencia cardíaca, siendo este mayor a los 4 años. Aunque estos hallazgos mostraban un diagnóstico más prematuro de cáncer en pacientes con insuficiencia cardíaca, vale recordar que la progresión del cáncer es un proceso relativamente lento. Por lo tanto, estos resultados se observaron con cautela porque se consideraba poco probable que la insuficiencia cardíaca por sí sola fuera la causa de la aparición temprana del cáncer. A pesar de estos antecedentes, los hallazgos de Hasin et al (2013)⁵⁵ se reprodujeron con estudios prospectivos de cohortes de pacientes con insuficiencia cardíaca^{56,57}.

Nuevas evidencias de una relación entre enfermedad cardiovascular y cáncer.

El estudio de Meijers et al (2018)⁵⁸ en la revista *Circulation* presentó las que, hasta el momento, son las evidencias más sólidas que asocian la insuficiencia cardíaca con la incidencia de cáncer, particularmente, cáncer de colon. Los autores obtuvieron esta información a partir de ratones APCmin, cuya modificación genética induce un aumento en la formación de adenomas intestinales de forma espontánea^{59,60}. Estos ratones se sometieron a un procedimiento quirúrgico para inducir infarto agudo del miocardio (IAM) y seis semanas después, desarrollaron insuficiencia cardíaca que, como primer resultado interesante, estuvo acompañada por el incremento en el número y tamaño de los pólipos intestinales en comparación con el grupo control (ratones pseudo-operados o Sham). Además, los autores encontraron una asociación entre el crecimiento tumoral y eventos asociados con



el remodelado cardíaco adverso desencadenados por la insuficiencia cardíaca, reflejado por el deterioro de la FEVI (FEVI≈32%) y fibrosis cardíaca.

Con el fin de descartar que la posible asociación fuera producto de las alteraciones hemodinámicas generadas por el corazón insuficiente, los autores transplantaron corazones procedentes tanto de ratones Sham, como de ratones APCmin sometidos a IAM una semana antes, en otros ratones APCmin recipientes no sometidos a infarto, mediante operación heterotópica en la región cervical. Los ratones APCmin que fueron transplantados con corazones infartados manifestaron un incremento en el número y tamaño de los pólipos en comparación con ratones que recibieron corazones procedentes de ratones Sham. Debido a que este hallazgo sugiere que el crecimiento tumoral podría deberse a factores secretados por el corazón insuficiente, los autores procedieron a buscar proteínas candidatas que suelen ser liberadas por el corazón luego de IAM y de esta manera seleccionaron cinco: serpina1 (alfa-1-antitripsina), serpina3 (alfa-1-antiquimotripsina), fibronectina, ceruloplasmina y PON1 (paraoxonasa 1). Los ratones APCmin con insuficiencia cardíaca mostraron niveles elevados de mRNA de estas proteínas a nivel de ventrículo izquier-

do y, específicamente, SerpinA1 y SerpinA3 promovieron la proliferación en la línea celular HT-29 (células de adenocarcinoma colorrectal humano).

Meijers et al también determinaron si sus resultados eran extrapolables al contexto clínico y, en efecto, encontraron que los niveles plasmáticos de las cinco proteínas candidatas estaban elevados en 101 pacientes con insuficiencia cardíaca en comparación con 180 sujetos sanos que participaron en el estudio PREVENT (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease)^{61,62}.

Implicancias y proyecciones clínicas

El alto riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes con cáncer es un fenómeno ampliamente aceptado en la práctica clínica. Sin embargo, los hallazgos de Meijers et al (2018)⁵⁸ muestran cómo la insuficiencia cardíaca puede incidir significativamente en el desarrollo tumoral, hallazgo que muestra una nueva dirección hasta ahora inexplorada en la interrelación que existe entre estas dos enfermedades (Figura 2). Este estudio abre la puerta a nuevas investigaciones sobre la influencia que puedan ejercer otras enfermedades cardiovasculares en el desarrollo de cáncer, así como el papel de la IC, no sólo en la generación, sino también

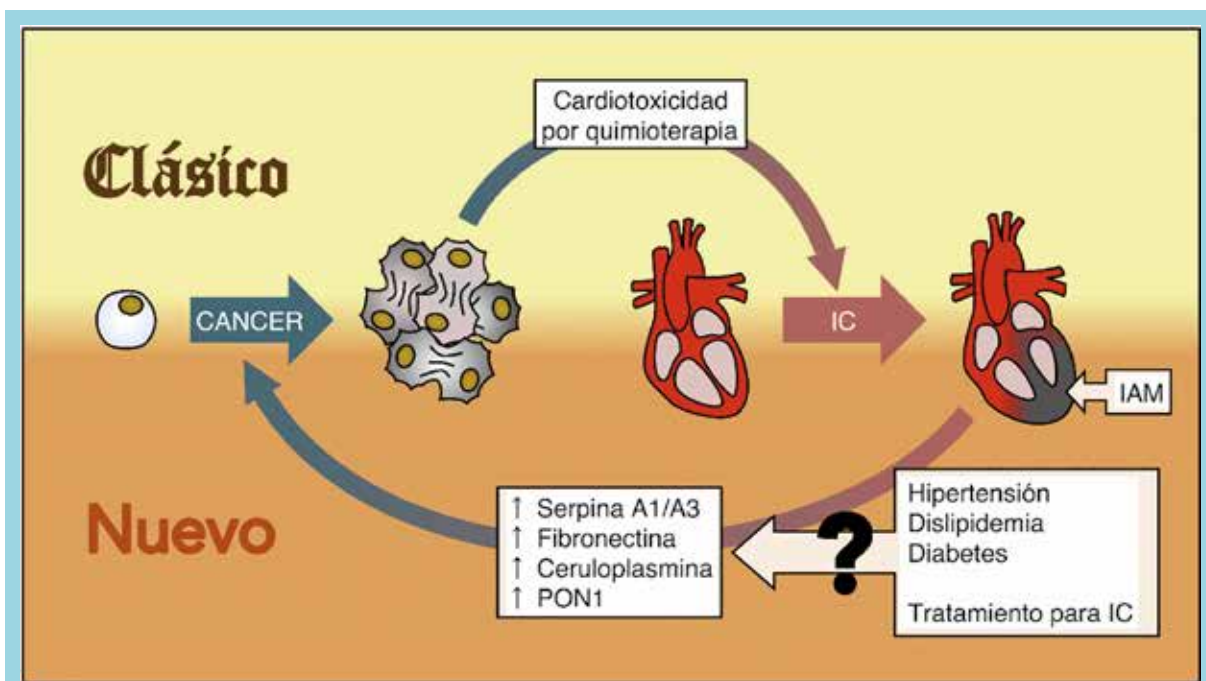


Figura 2. Relación bidireccional entre IC y cáncer. Concepto clásico: la cardiotoxicidad de los tratamientos anti-cancerígenos que explica la alta incidencia de IC en pacientes con cáncer. Concepto nuevo: Meijers et al. 2018 [56] demostraron que la IC inducida por IAM estimula el crecimiento tumoral, específicamente en cáncer de colon, mediante un mecanismo que involucra a Serpina A1 y A3, Fibronectina, Ceruloplasmina y PON1. Sin embargo, quedan algunas interrogantes: ¿es posible que otras comorbilidades contribuyan en la alta incidencia de crecimiento tumoral? ¿es posible que el tratamiento para IC influya en la relación entre esta enfermedad y el desarrollo de cáncer? ¿estas variables podrían participar por un mecanismo semejante al encontrado por Meijers et al. 2018 [56]? PON1: paraoxonasa 1; IC: insuficiencia cardíaca; IAM: infarto agudo al miocardio.



en el desarrollo metastásico en otros tipos de cáncer. Además, se requieren estudios clínicos que aclaren si la relación entre la IC y el desarrollo de cáncer es independiente de potenciales factores de confusión como las dislipidemias, la obesidad y el sedentarismo, entre otras, y que son más prevalentes en pacientes con IC⁶³. Por otro lado, aunque Meijers et al⁵⁸ presentaron cinco proteínas que explicarían el aumento del crecimiento tumoral en pacientes con IC, se requiere el estudio de los mecanismos subyacentes que involucran no solo a éstas, sino también a otras proteínas que podría estar secretando el corazón insuficiente y con potencial para uso como marcadores biológicos que faciliten el establecimiento de una escala de riesgo de cáncer en pacientes con IC.

En el contexto clínico, todavía quedan interrogantes que no fueron resueltas por Meijers et al, y estudios previos^{55,56,58} como es el caso de la influencia de los medicamentos empleados habitualmente en el tratamiento de la IC sobre el crecimiento tumoral, en particular, el efecto de los IECAs y bloqueadores del receptor de angiotensina, asociados con efectos carcinogénicos en varios estudios observacionales⁶⁴. Además, es pertinente

descartar la influencia de otras cardiopatías de base que acompañan o preceden a la IC así como el papel que desempeña el proceso inflamatorio crónico característico de esta enfermedad⁶⁵.

Desde su aparición, la cardio-oncología se ha enfocado en la prevención, seguimiento y tratamiento de la IC en pacientes con cáncer. Ahora, tanto los estudios epidemiológicos de Hasin et al (2013 y 2016)^{55,56} como los hallazgos recientes de Meijers et al (2018)⁵⁸, se convierten en los primeros pasos hacia lo que podría ser no sólo otro campo de investigación, sino también una nueva disciplina médica que tendría como tarea el seguimiento y tratamiento del cáncer en pacientes con IC.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica, CONICYT: Proyectos FONDAP 15130011 y FONDECYT 1161156 (S.L.), FONDECYT de Iniciación 11181000 (J.A.R.) y 3160226 (R.B.S.), PAI Subvención a Instalación en la Academia 2017 77170004 (R.B.S.), Beca Doctorado Nacional 63140060 (E.M.) y Beca Doctorado Exterior Colciencias-Colombia (E.M.).

Referencias

- 1 ALLEN LN, FEIGL AB. Reframing non-communicable diseases as socially transmitted conditions. *Lancet Glob Health*. 2017; 5: e644-e646. doi:10.1016/S2214-109X(17)30200-0.
- 2 ALLEN LN, FEIGL AB. What's in a name? A call to reframe non-communicable diseases. *Lancet Glob Health*. 2017; 5: e129-e130. doi:10.1016/S2213.
- 3 CAVALIN C, LESCOAT A. Reframing non-communicable diseases. *Lancet Glob Health*. 2017; 5: e1071. doi:10.1016/S2214-109X(17)30327-3.
- 4 CAVALIN C, LESCOAT A, MACCHI O, REVEST M, ROSENTHAL P-A, JÉGO P. Socioenvironmental factors of communicable and non-communicable diseases. *Lancet Glob Health*. 2017; 5: e487. doi:10.1016/S2214-109X(17)30150-X.
- 5 CHRISTAKIS NA, FOWLER JH. The Spread of Obesity in a Large Social Network over 32 Years. *N Engl J Med*. 2007; 357: 370-379.
- 6 ROTH GA, JOHNSON C, ABAJOBIR A, ABD-ALLAH F, ABERA SF, ABYU G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990



- to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 1-25. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052.
- 7 MINISTERIO DE SALUD. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. <https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b-64dfe040010165012d23.pdf>. Consultado el 21 de enero de 2019
- 8 ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2016-2017 Primeros resultados. http://www.ipsuss.cl/ipsuss/site/artic/20171122/asocfile/20171122142253/ens_2016_17_primeros_resultados.pdf. Consultado el 16 de enero de 2019
- 9 OPS/OMS. OPS/OMS Chile - OMS publica una nueva edición del informe sobre el monitoreo de los progresos en enfermedades no transmisibles 2017. https://www.paho.org/chi/index.php?option=com_content&view=article&id=953:oms-publica-una-nueva-edicion-del-informe-sobre-el-monitoreo-de-los-progresos-en-enfermedades-no-transmisibles&Itemid=1005. Consultado el 9 de enero de 2019.
- 10 INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICAS. Anuario de Estadísticas vitales 2016. www.inec.cl/docs/default-source/demograficas-y-vitales/vitales/anuarios/2016/vitales-2016.pdf?sfvrsn=15. Consultado el 21 de enero de 2019.
- 11 MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Enfermedades No Transmisibles - Ministerio de Salud - Gobierno de Chile 2015. <http://www.minsal.cl/enfermedades-no-transmisibles/>. Consultado el 17 de julio de 2018.
- 12 KOENE RJ, PRIZMENT AE, BLAES A, KONETY SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation.* 2016; 133: 1104-1114. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406. n.d. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406.
- 13 MASOUDKABIR F, SARRAFZADEGAN N, GOTAY C, IG-NASZEWSKI A, KRAHN AD, DAVIS MK, et al. Cardiovascular disease and cancer: Evidence for shared disease pathways and pharmacologic prevention. *Atherosclerosis* 2017; 263: 343-351. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.001.
- 14 KORNILUK A, KOPER O, KEMONA H, DYMICKA-PIEKARSKA V. From inflammation to cancer. *Ir J Med Sci.* 2017; 186: 57-62. doi:10.1007/s11845-016-1464-0.
- 15 LOPEZ-CANDELES A, HERNÁNDEZ BURGOS PM, HERNANDEZ-SUAREZ DF, HARRIS D. Linking Chronic Inflammation with Cardiovascular Disease: From Normal Aging to the Metabolic Syndrome. *J Nat Sci.* 2017; 3.
- 16 RUPARELIA N, CHAI JT, FISHER EA, CHOUDHURY RP. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14: 133-144. doi:10.1038/nrcardio.2016.185.
- 17 LEVY JMM, TOWERS CG, THORBURN A. Targeting autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17: 528-542. doi:10.1038/nrc.2017.53.
- 18 SANTANA-CODINA N, MANCIAS JD, KIMMELMAN AC. The Role of Autophagy in Cancer. *Annu Rev Cancer Biol.* 2017; 1: 19-39. doi:10.1146/annurev-cancerbio-041816-122338.
- 19 WHITE E. The role for autophagy in cancer. *J Clin Invest.* 2015; 125: 42-46. doi:10.1172/JCI73941.
- 20 SCHIATTARELLA GG, HILL JA. Therapeutic targeting of autophagy in cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2016; 95: 86-93. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.11.019.
- 21 LAVANDERO S, CHIONG M, ROTHERMEL BA, HILL JA. Autophagy in cardiovascular biology. *J Clin Invest.* 2015; 125: 55-64. doi:10.1172/JCI73943.
- 22 GARCÍA N, ZAZUETA C, AGUILERA-AGUIRRE L. Oxidative Stress and Inflammation in Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 5853238. doi:10.1155/2017/5853238.
- 23 GILL JG, PISKOUNOVA E, MORRISON SJ. Cancer, oxidative stress, and metastasis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2016; 81:163-175. doi:10.1101/sqb.2016.81.030791.
- 24 SCHOTTENFELD D, BEEBE-DIMMER J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56: 69-83. doi:10.3322/canjclin.56.2.69.
- 25 MULTHOFF G, MOLLS M, RADONS J. Chronic inflammation in cancer development. *Front Immunol.* 2012; 2: 1-17. doi:10.3389/fimmu.2011.00098.
- 26 GOLIA E, LIMONGELLI G, NATALE F, FIMIANI F, MAD-DALONI V, PARIGGIANO I, et al. Inflammation and cardiovascular disease: From pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16. doi:10.1007/s11883-014-0435-z.
- 27 WAHL SM, WONG H, MCCARTNEY FRANCIS N. Role of growth factors in inflammation and repair. *J Cell Biochem.* 1989; 40: 193-199. doi:10.1002/jcb.240400208.
- 28 SAVIC-RADOJEVIC A, RADOVANOVIC S, PEKMEZOVIC T, PLJESA-ERCEGOVAC M, SIMIC D, DJUKIC T, et al. The Role of Serum VCAM-1 and TNF- α as Predictors of Mortality and Morbidity in Patients with Chronic Heart Failure. *J Clin Lab Anal.* 2013; 27: 105-112. doi:10.1002/jcla.21570.
- 29 VERDEJO H, ROLDAN J, GARCIA L, DEL CAMPO A, BE-



- CERRA E, CHIONG M, et al. Systemic vascular cell adhesion molecule-1 predicts the occurrence of post-operative atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2011; 150: 270-276. doi:10.1016/j.ijcard.2010.04.033.
- 30 YAMADA Y, ARAO T, MATSUMOTO K, GUPTA V, TAN W, FEDYNYSHYN J, et al. Plasma concentrations of VCAM-1 and PAI-1: A predictive biomarker for post-operative recurrence in colorectal cancer. *Cancer Sci.* 2010; 101: 1886-1890. doi:10.1111/j.1349-7006.2010.01595.x.
- 31 TERPOS E, MIGKOU M, CHRISTOULAS D, GAVRIATOPOULOU M, ELEUTHERAKIS-PAPAIAKOVOU E, KANELLIAS N, et al. Increased circulating VCAM-1 correlates with advanced disease and poor survival in patients with multiple myeloma: reduction by post-bortezomib and lenalidomide treatment. *Blood Cancer J.* 2016; 6: e428. doi:10.1038/bcj.2016.37.
- 32 FAROOQI AA, SIDDIK ZH. Platelet-derived growth factor (PDGF) signalling in cancer: rapidly emerging signalling landscape. *Cell Biochem Funct* 2015;33:257-65. doi:10.1002/cbf.3120.
- 33 DOMOUZOGLIOU EM, NAKA KK, VLAHOS AP, PAPAFAKLIS MI, MICHALIS LK, TSATSIOULIS A, et al. Fibroblast growth factors in cardiovascular disease: The emerging role of FGF21. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2015; 309: H1029-H1038. doi:10.1152/ajpheart.00527.2015.
- 34 KORC M, FRIESEL RE. The role of fibroblast growth factors in tumor growth. *Curr Cancer Drug Targets.* 2009; 9: 639-651. doi:10.2174/156800909789057006.
- 35 MASSAGUÉ J. TGF β in cancer. *Cell.* 2008; 134: 215-230. doi:10.1016/j.cell.2008.07.001.
- 36 PARDALI E, TEN DIJKE P. TGF β signaling and cardiovascular diseases. *Int J Biol Sci* 2012; 8: 195-213. doi:10.7150/ijbs.3805.
- 37 DING Y BIN, CHEN GY, XIA JG, ZANG XW, YANG HY, YANG L. Association of VCAM-1 overexpression with oncogenesis, tumor angiogenesis and metastasis of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2003; 9: 1409-1414. doi:10.3748/wjg.v9.i7.1409.
- 38 KONG DH, KIM YK, KIM MR, JANG JH, LEE S. Emerging roles of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in immunological disorders and cancer. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 13-17. doi:10.3390/ijms19041057.
- 39 LEY K, HUO Y. VCAM-1 is critical in atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 107: 1209-1210. doi:10.1172/JCI13005.
- 40 PARK JG, RYU SY, JUNG IH, LEE YH, KANG KJ, LEE MR, et al. Evaluation of VCAM-1 antibodies as therapeutic agent for atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2013; 226: 356-363. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.11.029.
- 41 REUTER S, GUPTA SC, CHATURVEDI MM, AGGARWAL BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med.* 2011; 49: 1603-1616. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
- 42 ZHANG N, ANDRESEN BT, ZHANG C. Inflammation and reactive oxygen species in cardiovascular disease. *World J Cardiol.* 2010; 2: 408-410. doi:10.4330/wjcv.v2.i12.408.
- 43 PANTH N, PAUDEL KR, PARAJULI K. Reactive Oxygen Species: A Key Hallmark of Cardiovascular Disease. *Adv Med.* 2016; 2016: 9152732. doi:10.1155/2016/9152732.
- 44 GLICK D, BARTH S, MACLEOD KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol.* 2010; 221: 3-12. doi:10.1002/path.2697.Autophagy.
- 45 YONEKAWA T, THORBURN A. Autophagy and cell death. *Essays Biochem.* 2013; 55: 105-117. doi:10.1042/bse0550105.
- 46 HARRIS J. Autophagy and cytokines. *Cytokine.* 2011; 56: 140-144. doi:10.1016/j.cyto.2011.08.022.
- 47 HAMO CE, BLOOM MW. Cancer and Heart Failure: Understanding the Intersection. *Cit Card Fail Rev.* 2017; 23: 66-70. doi:10.15420/cfr.2016:24:2.
- 48 ALEMAN BMP, MOSER EC, NUVER J, SUTER TM, MARALDO M V, SPECHT L, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *Eur J Cancer Suppl.* 2014; 12: 18-28. doi:10.1016/J.EJCSUP.2014.03.002.
- 49 MCGOWAN J V, CHUNG R, MAULIK A, PIOTROWSKA I, WALKER JM, YELLON DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017; 31: 63-75. doi:10.1007/s10557-016-6711-0.
- 50 FLORESCU M, CINTEZA M, VINERANU D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *Maedica (Buchar).* 2013; 8: 59-67.
- 51 WESTERINK NL, NUVER J, LEFRANDT JD, VRIELING AH, GIETEMA JA, WALENKAMP AME. Cancer treatment induced metabolic syndrome: Improving outcome with lifestyle. *Crit Rev Oncol / Hematol.* 2016; 108: 128-136. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.10.011.
- 52 PLANA JC, GALDERISI M, BARAC A, EWER MS, KY B, SCHERRER-CROSBIE M, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and



- after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; 27: 911-939. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012.
- 53 MAULIK A, DAVIDSON SM, PIOTROWSKA I, WALKER M, YELLON DM. Ischaemic Preconditioning Protects Cardiomyocytes from Anthracycline-Induced Toxicity via the PI3K Pathway. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018; 32: 245-253. doi:10.1007/s10557-018-6793-y.
- 54 YEH ETH, CHANG H-M. Oncocardiology-Past, Present, and Future: A Review. *JAMA Cardiol.* 2016; 1: 1066-1072. doi:10.1001/jamacardio.2016.2132.
- 55 HASIN T, GERBER Y, MCNALLAN SM, WESTON SA, KUSHWAHA SS, NELSON TJ, et al. Patients With Heart Failure Have an Increased Risk of Incident Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 881-886. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.088.
- 56 HASIN T, GERBER Y, WESTON SA, JIANG R, KILLIAN JM, MANEMANN SM, et al. Heart Failure After Myocardial Infarction Is Associated With Increased Risk of Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68: 265-271. doi:10.1016/j.jacc.2016.04.053.
- 57 BANKE A, SCHOU M, VIDEBAEK L, MØLLER JE, TORP-PEDERSEN C, GUSTAFSSON F, et al. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 260-266. doi:10.1002/ejhf.472.
- 58 MEIJERS WC, MAGLIONE M, BAKKER SJL, OBERHUBER R, KIENEKER LM, DE JONG S, et al. The Failing Heart Stimulates Tumor Growth by Circulating Factors. *Circulation.* 2018; 138: 678-691. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030816.
- 59 MOSER AR, LUONGO C, GOULD KA, MCNELEY MK, SHOEMAKER AR, DOVE WF. ApcMin: a mouse model for intestinal and mammary tumorigenesis. *Eur J Cancer.* 1995; 31A: 1061-1064.
- 60 HANKEY W, FRANKEL WL, GRODEN J. Functions of the APC tumor suppressor protein dependent and independent of canonical WNT signaling: implications for therapeutic targeting. *Cancer Metastasis Rev.* 2018; 37:159-172. doi:10.1007/s10555-017-9725-6.
- 61 SCHROTEN NF, RUIFROK WPT, KLEIJN L, DOKTER MM, SILLJÉ HH, LAMBERS HEERSPIJK HJ, et al. Short-term vitamin D3 supplementation lowers plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure: an open-label, blinded end point, randomized prospective trial (VitD-CHF trial). *Am Heart J.* 2013; 166: 357-364. doi:10.1016/j.ahj.2013.05.009.
- 62 HILLEGE HL, JANSSEN WM, BAK AA, DIERCKX GF, GROBBEE DE, CRIJNS HJ, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med.* 2001; 249: 519-526.
- 63 GREENLAND P. Major Risk Factors as Antecedents of Fatal and Nonfatal Coronary Heart Disease Events. *JAMA.* 2003; 290: 891. doi:10.1001/jama.290.7.891.
- 64 SINGH A, BANGALORE S. Which, if any, antihypertensive agents cause cancer? *Curr Opin Cardiol.* 2012; 27: 374-380. doi:10.1097/HCO.0b013e328353bc4f.
- 65 LAUER MS. Elements of Danger — The Case of Medical Imaging. *N Engl J Med.* 2009; 361: 841-843. doi:10.1056/NEJM0904735.



Estenosis aórtica y lesión severa de tronco coronario: tratamiento percutáneo exitoso.

Alberto Barría, Gastón Dussailant, Juan Espinosa, Mauricio González, Paula Inostroza, Rodrigo Castillo.

Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Departamento Cardiovascular, Sección Hemodinamia.

Recibido el 14 de enero 2019 / Aceptado el 04 de abril 2019

Rev Chil Cardiol 2019; 38: 64-67

Severe aortic valve stenosis with co-existing critical obstruction of the main left coronary artery

Successful treatment following percutaneous angioplasty (PTCA) and percutaneous trans aortic valve implantation (TAVI).

The clinical case of an 81-year-old male with severe aortic valve stenosis and critical obstruction of the main left coronary artery is presented. Due to a very high estimated surgical risk the patient underwent

PTCA of the main left trunk followed, a week later, by trans catheter implantation of an aortic valve (TAVI). The procedure was uneventful, and the clinical condition of the patient was excellent at one year (Functional class I).

Keywords: aortic stenosis, coronary angioplasty, trans aortic valve implantation.



Presentamos un paciente de 81 años, sexo masculino con antecedentes mórbidos de hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo 2 y tabaquismo suspendido. Ingresado inicialmente a otro centro con diagnóstico de insuficiencia cardíaca descompensada destacando la presencia de soplo aórtico meso-sistólico y signos de congestión pulmonar. El ecocardiograma fue compatible con estenosis aórtica (EAo) severa. Fue derivado al Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) para resolución quirúrgica. El electrocardiograma mostró bloqueo completo rama izquierda; el ecocardiograma una fracción de eyección (FE) 34%, estenosis aórtica severa con área de 0.5cm² (ecuación de continuidad), e insuficiencia mitral moderada a severa. La coronariografía reveló estenosis severa de tronco coronario a distal y de arteria descendente anterior ostial. Los scores de riesgo quirúrgico 10 (STS) y 15 (Euroscore). En discusión conjunta con equipos de cardiocirugía, hemodinamia y cardiología, se consideró de alto riesgo quirúrgico y fue derivado para implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI). La tomografía computada (TC) de aorta mostró un anillo aórtico severamente calcificado, con superficie anular 494mm², perímetro anular 81mm, altura coronaria derecha/ izquierda 17 y 19mm respectivamente. Eje iliofemoral: tortuosidad e infiltración cálcica severa con diámetro luminal mínimo de 4.5mm a derecha y 5,2mm a izquierdo (Figura 1).

Figura 1



Figura 1: A. Coronariografía Tronco coronario izquierdo estenosis severa. B, C y D angioTAC aorta: medición perímetro anular, altura coronaria izquierda, altura coronaria derecha respectivamente

Se decidió procedimiento en dos tiempos. En un primer tiempo de efectuó angioplastia de tronco bajo soporte vital extracorpóreo (ECMO). Por acceso radial derecho se avanzó un introductor⁶ French (Figura 2). Se implantó

Figura 2



Figura 2: Angioplastia tronco coronario. A inserción guías arterias circunfleja y descendente anterior, predilatación balón - B Implante stent farmacoactivo. C Sobre-impatación stent balón NC 4.0/. D Resultado final tronco coronario.

ECMO veno-arterial con acceso venoso femoral derecho y arterial vía subclavia izquierda, para lo cual se efectuó arteriotomía e implante de prótesis de dacrón en subclavia derecha. Requirió ablación cálcica mediante dispositivo Rotablator en dos ocasiones con olivas de 1.25 y 1.5mm. Se implantó stent farmacoactivo 3.5/15 mm en tronco coronario izquierdo y ADA proximal, con éxito y sin complicaciones locales ni generales, verificadas por ultrasonido intracoronario. Se retiró ECMO al finalizar de la angioplastia y el paciente evolucionó en buenas condiciones generales. Una semana post angioplastia, el paciente fue reingresado a pabellón de hemodinamia para implantación de prótesis aórtica por vía intravascular (TAVI). El procedimiento se efectuó bajo anestesia general y visión ecocardiograma transesofágico; no requirió ECMO. Se accedió por vía subclavia izquierda para implante TAVI, vía radial derecha para inserción de catéter pigtail y vía femoral derecha para sonda marcapasos transitoria. Se retrograda la válvula aórtica mediante catéter Amplatz curva 1 y guía 0,035 de punta recta. Se intercambió por guía Confida® 0.035 dejando su extremo distal en ápex ventricular. Se utilizó una prótesis Evolute R 29mm® de acuerdo con perímetro y área anular. Se insertó la prótesis pre-montada en sistema de entrega EnveoR® por vía subclavia sin dificultades en el paso de la prótesis. Esta se desplegó bajo visión radioscópica



y ecocardiográfica (Figura 3). Se verificó la posición y ausencia de gradiente transvalvular significativo. El paciente fue extubado en pabellón de hemodinamia y evolucionó en el post operatorio sin complicaciones locales cardiovasculares ni del acceso. El ecocardiograma post TAVI mostró FE 30%, gradiente aórtico medio 8mmHg, ausencia de insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral moderada, presión sistólica pulmonar 32mmHg. Fue dado de alta en buenas condiciones generales. Se controló clínicamente a 6 meses y estaba en capacidad funcional 2. En el control clínico a 12 meses se encontraba en capacidad funcional 1 y sin necesidad de nuevas hospitalizaciones.

Figura 3

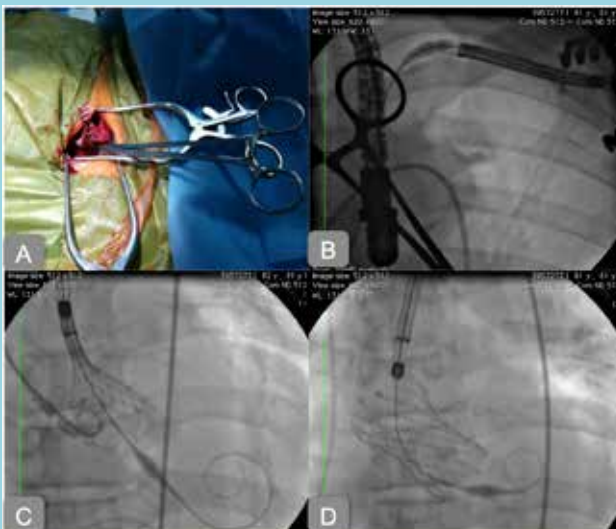


Figura 3: Procedimiento TAVI. A. Acceso subclavia arteriotomía y prótesis de dacrón. B. Ingreso dispositivo TAVI Evolute-R via subclavia. C. Liberación de prótesis guiada por radioscopia. D. Liberación completa de prótesis.

Discusión

En 20 a 30% de los pacientes portadores de EAO severa no se efectúa resolución quirúrgica dado su alto riesgo operatorio o fragilidad¹. En estos casos se ha implementado TAVI como un método de tratar la estenosis aórtica evitando los riesgos de la cirugía estándar. Estudios clínicos multicéntricos revelaron que TAVI es la elección en casos rechazados para cardiocirugía² y es al menos similar en resultados a largo plazo en pacientes de riesgo moderado y alto³. En nuestro medio disponemos de escasos datos en este tipo de intervenciones, la mayor serie publicada es de 26 casos⁴. En nuestro caso se adicionó la dificultad de no disponer de un acceso femoral adecuado. Es relevante que dispusimos de esta información previa

a la instalación de ECMO, lo cual determinó el uso de acceso arterial subclavio. El uso de cánulas arteriales por vía femoral hubiere expuesto a complicaciones graves del ECMO como isquemia aguda de extremidades inferiores. Es igualmente relevante que, pese al alto riesgo de la angioplastia de tronco, esta se pudo llevar a cabo exitosamente vía radial con introductor 6 French permitiendo uso de ultrasonido intracoronario y Rotablator. Esto confirma que la vía radial otorga las mismas posibilidades que la vía femoral evitando el riesgo de lesión vascular iliofemoral⁵, que en este caso hubiese sido de pronóstico incierto⁶. Se decidió efectuar el procedimiento TAVI en un segundo tiempo. En este caso la decisión fue influida por la alta complejidad del primer procedimiento. La información proporcionada por el scanner preoperatorio fue indispensable permitiendo estimar el tamaño de la prótesis a implantar, el riesgo de oclusión coronaria, el grado de calcificación central y la suficiencia del acceso femoral⁷. En casos con pobre acceso femoral, la vía alternativa más recurrida en los estudios iniciales correspondía a trans-apical⁸. En los últimos años se ha ido progresivamente disminuyendo el uso de esta vía, dada la asociación con mayor riesgo peri-procedimiento y evidencias de mayor injuria miocárdica⁹. En este paciente se optó por la vía subclavia, dada la mayor experiencia y comodidad del equipo quirúrgico con este acceso. Otras posibilidades actuales corresponden a trans-aórtica, axilar, carotídea y trans-caval¹⁰. Esta última se usa escasamente y su evidencia en la literatura solo corresponde a reportes de casos. Respecto a la elección del tipo de prótesis, al momento de la intervención se encontraban disponibles en nuestro medio prótesis tipo balón expansible Edwards y tipo autoexpansible Medtronic. La evidencia actual ha demostrado que ambos tipos de prótesis logran buenos resultados con mortalidad peri procedimiento menor a 2%^{11, 12} y eventos cardiovasculares, como infarto, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral transitoria, complicaciones vasculares del acceso y falla renal aguda menor al 5%. La incidencia de bloqueo auriculoventricular con necesidad de marcapasos definitivo post-procedimiento es un evento adverso conocido para este tipo de procedimiento y su incidencia puede llegar hasta 25%, incluso mayor en prótesis autoexpansible. En registros multicéntricos publicados recientemente, se ha visto una disminución en la tasa de implante de marcapasos posterior a la intervención TAVI¹³. El implante TAVI se ha efectuado predominantemente utilizando prótesis auto expansibles en Chile y en América Latina. Ejemplo de lo anterior es el uso de prótesis CoreValve® en el 80% de



los casos del registro multicéntrico brasileño¹⁴. Es posible que en lo anterior influyan no solo consideraciones técnicas, sino también económico- administrativas.

Conclusión

El tratamiento percutáneo de un paciente con lesión severa de tronco coronario y EAo severa fue factible por vía percutánea incluyendo la realización de angioplastia de

tronco por vía radial. Fue fundamental el uso del scanner de aorta para seleccionar el abordaje más seguro para el acceso del soporte ECMO y para el implante TAVI. Al momento, el paciente se mantiene en capacidad funcional I y sin eventos cardiovasculares a más de un año de la intervención, por tanto, podemos afirmar que su pronóstico a mediano plazo ha mejorado respecto a lo esperado en una estenosis aórtica severa.

Referencias

1. OSNABRUGGE, R.L., et al., Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(11): p. 1002-12.
2. LEON, M.B., et al., Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010. 363(17): p. 1597-607.
3. SMITH, C.R., et al., Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2011. 364(23): p. 2187-98.
4. PINEDA F, S.B., SORE L, DECK C, TURNER E, PARRA V, BORQUEZ E, BERNAL S, SILVA J, GONZALEZ S, Uriarte P, Experiencia inicial del implante percutáneo de la válvula aórtica en el Instituto Nacional del Tórax. *Rev Med Chile*, 2015. 143: p. 1512- 1520.
5. JOLLY, S.S., et al., Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*, 2009. 157(1): p. 132-40.
6. EICHHOFER J; HORLICK E, I.J., SEIDELIN P, ROSS J, ING D, DALY P, MACKIE K, RIDLEY B, SCHWARTZ L, BAROLET A, DZAVIK V, , Decreased complication rates using the transradial compared to the transfemoral approach in percutaneous coronary intervention in the era of routine stenting and glycoprotein platelet IIb/IIIa inhibitor use: A large single-center experience. *Am Heart J*, 2008. 156(5): p. 864- 870.
7. TOPS, L.F., et al., Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008. 1(3): p. 321-30.
8. RODES-CABAU, J., et al., Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*, 2012. 60(19): p. 1864-75.
9. BLACKSTONE, E.H., et al., Propensity-matched comparisons of clinical outcomes after transapical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement: a placement of aortic transcatheter valves (PARTNER)-I trial substudy. *Circulation*, 2015. 131(22): p. 1989-2000.
10. FROHLICH, G.M., et al., Comparative survival after transapical, direct aortic, and subclavian transcatheter aortic valve implantation (data from the UK TAVI registry). *Am J Cardiol*, 2015. 116(10): p. 1555-9.
11. BARBANTI, M., et al., 5-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve Prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015. 8(8): p. 1084-91.
12. MURALIDHARAN, A., et al., Meta-Analysis of Perioperative Stroke and Mortality in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*, 2016. 118(7): p. 1031-45.
13. GILARD, M., et al., Late Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients: The FRANCE-2 Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2016. 68(15): p. 1637-1647.
14. DE BRITO, F.S., JR., et al., Outcomes and predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: results of the Brazilian registry. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015. 85(5): p. E153-62.



Aspecto ecocardiográfico del doble orificio de la válvula mitral

Julián Vega¹, Luigi Gabrielli^{1, 2}, Paul McNab¹, Manuel Salinas¹, Rodrigo Fernández¹,
Matías Macedo¹, Samuel Córdova¹.

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.

Recibido el 27 de marzo 2019 / Aceptado el 03 de abril 2019

Rev Chil Cardiol 2019; 38: 68-69

El doble orificio de la válvula mitral (DOVM) descrito en 1876¹ es una cardiopatía congénita inhabitual², raramente se presenta aislado y frecuentemente se ve asociado a otras cardiopatías congénitas. Existen varias clasificaciones anatómicas, siendo menos prevalente la presentación de dos orificios simétricos divididos completamente por un puente fibroso (PF), como la imagen aquí presentada, correspondiente a una ecocardiografía de superficie de una paciente de 31 años portadora de una tetralogía de Fallot corregida en la infancia. En el panel A se observa un eje corto a nivel de la válvula mitral en diástole, evidenciando dos orificios de similar tamaño (asteriscos amarillos), que corresponde al DOVM tipo central o también denominado balanceado, cada uno conectado a un músculo papilar (panel

D). Los paneles centrales B y E muestran vistas en 3D, el panel B corresponde a una vista ventricular eje corto que evidencia la simetría de ambos orificios y el panel E a una vista auricular eje corto donde se aprecia el puente fibroso (PF) completo. El panel C demuestra al Doppler color una válvula normofuncionante con flujo diastólico a través de ambos orificios. El Panel F corresponde a una reconstrucción multiplanar (MPR) obtenida de un zoom 3D simulando la orientación anatómica de la válvula en diástole, dando un aspecto en “gaviota” o en “V” invertida. En conclusión estas imágenes permiten familiarizarnos con el aspecto ecocardiográfico de esta singular patología.

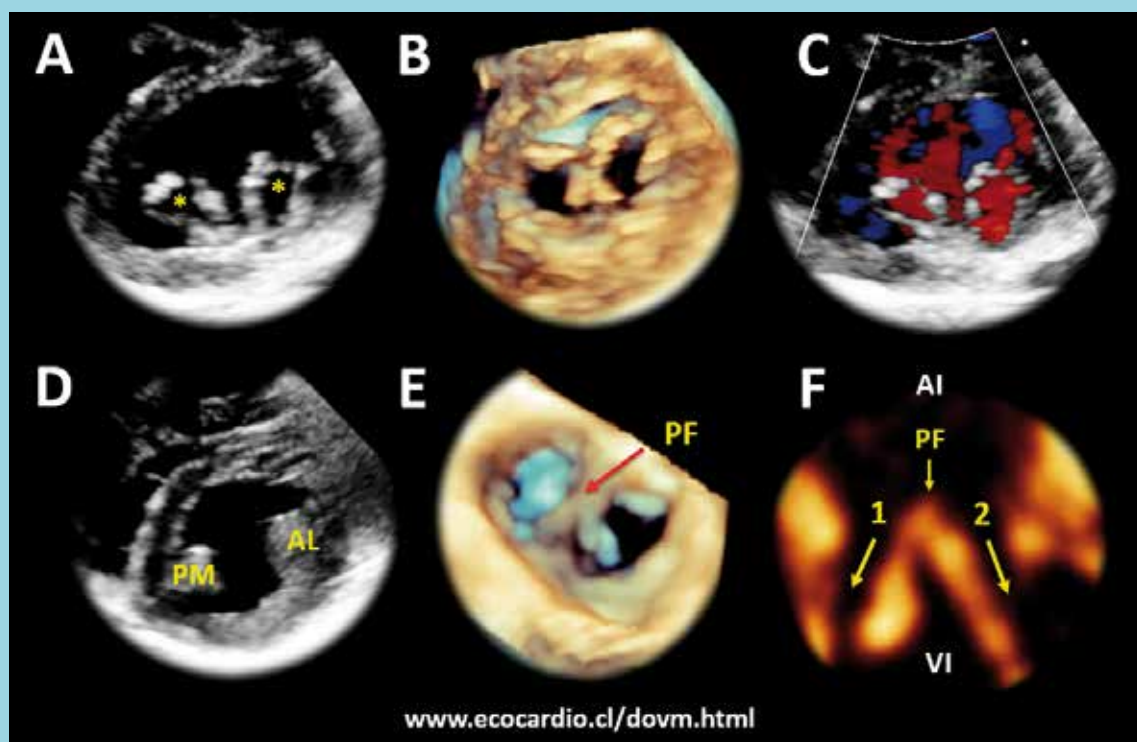
Video disponible en <http://www.ecocardio.cl/dovm.html>.



Double orifice mitral valve echocardiographic aspect

Double orifice mitral valve (DOMV) first reported in 1876, is a rare congenital anomaly, which can present isolated or associated with other congenital heart defects. Various anatomical classifications exist, being the less frequent the existence of two symmetrical orifices

divided by a fibrous bridge (balanced type) as the image here displayed, that belongs to a 31 years-old female with a tetralogy of Fallot corrected by surgery in his childhood. Finally, the pictures here depicted acquaint us with the echocardiographic hallmarks of DOMV.



1: Orificio uno, 2: Orificio dos. AL: Músculo papilar anterolateral. PF: Puente fibroso. PM: Músculo papilar posteromedial.

Referencias

1. GREENFIELD WS. Double mitral valve. *Trans Pathol Soc.* 1876; 27:128-129.
2. LACCETTA G, NAPOLI AM. *J Cardiovasc Echogr.* 2016; 26: 100-103.



Arritmias en pacientes asintomáticos

Arrhythmia in asymptomatic patients.

Rodrigo Isa

Cardiólogo Electrofisiólogo

Jefe Unidad Coronaria clínica Redsalud Vitacura

Jefe de Cardiología clínica Redsalud Vitacura

Jefe unidad de arritmias Hospital el Carmen de Maipú

Recibido el 21 de marzo 2019 / Aceptado el 02 de abril 2019

Rev Chil Cardiol 2019; 38: 70-71

Señor Editor:

En el reciente número de Europace (2019; 0: 1–32), se publicó el documento de consenso de la asociación europea del ritmo cardiaco (EHRA) sobre el manejo de arritmias asintomáticas. Este documento fue realizado con la colaboración de la asociación de falla cardiaca (HFA), la Sociedad Norteamericana del Ritmo Cardiaco (HRS), la Sociedad del Ritmo Cardiaco de Asia Pacífico (APHRS), la Sociedad de Arritmias Cardiacas de Sudáfrica (CASSA), y la recientemente formada Sociedad Latinoamericana del Ritmo Cardiaco (LAHRS), en la cual participé como representante y coautor de esta guía clínica¹.

Las arritmias asintomáticas corresponden a un capítulo muy poco abordado en la literatura médica especializada, y esto se debe a la falta de estudios clínicos específicamente diseñados para tratar este tema. Los pacientes que

padecen algún tipo de arritmia y se encuentran “asintomáticos” son frecuentes en la práctica clínica y, generalmente, son diagnosticados incidentalmente en un control rutinario de salud, en una consulta por un problema no relacionado o cuando estamos en etapas avanzadas de la enfermedad.

Existen dos aristas muy importantes que los médicos debemos reflexionar respecto a este tópico: la primera, ¿se trata de pacientes “realmente asintomáticos”? o ¿es que la lenta instalación de la enfermedad produce una especie de acostumbramiento y efectivamente el paciente aprende constantemente a convivir con ella?. Para aclarar esto es fundamental la “pericia médica”; realizar una buena historia clínica y utilizar las pruebas complementarias necesarias. Ejemplo de esto son los pacientes que

Correspondencia:
Dr. Rodrigo Isa Param
rodrigo.isaparam@gmail.com



tienen una enfermedad del nodo sinusal, refieren no tener un síntoma específico y se han acostumbrado a vivir “a media máquina“, o los muchos pacientes que viven en fibrilación auricular y no notan la progresiva disminución de su clase funcional hasta etapas avanzadas de la enfermedad. Lo segundo, ¿los pacientes asintomáticos tiene mejor pronóstico que los pacientes sintomáticos? o en otras palabras, ¿los médicos estamos encomendados sólo a aliviar síntomas o a intentar tratar pacientes y cambiar el curso y pronóstico de sus enfermedades? Ejemplo de esto podrían ser pacientes con fibrilación auricular que, independiente, de sus síntomas, están expuestos al mismo riesgo cardioembólico y de desarrollo de insuficiencia cardíaca que los pacientes sintomáticos y que, intervenciones precoces en su evolución, podrían mejorar el curso de la enfermedad. Lo mismo podemos comentar sobre algunas arritmias ventriculares o condi-

ciones pro-arritmogénicas en pacientes asintomáticos en que nuestro diagnóstico oportuno, seguido de una correcta toma de decisión, permitirán evitar severas consecuencias, como la muerte súbita de origen cardíaco.

Este documento, Management of asymptomatic arrhythmias: a European HeartRhythmAssociation (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart RhythmSociety (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and LatinAmerica Heart RhythmSociety(LAHRs), revisa la evidencia, cuando está disponible, e intenta alcanzar un consenso, cuando la evidencia es insuficiente o en conflicto. Sin lugar a dudas es el inicio de un tema en permanente cambio y transformación del conocimiento, que además incorpora como elemento fundamental, un apartado sobre las perspectivas del paciente.

Referencias

1. ARNAR D, MAIRESSE G, BORIANI G, CALKINS H, CHINA, COATS A, Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart RhythmAssociation (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart

Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and LatinAmerica Heart RhythmSociety (LAHRs). Europace 2019; 0: 1–32



Instrucciones a los autores

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

Los editores de esta Revista solicitan ceñirse a las instrucciones a los autores aquí contenidas.

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 formato Word, tamaño carta, con interlineado 1,5, con fuente Arial o Times New Roman, tamaño de letra 12, y con márgenes no menores a 3 cm.
3. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, siendo la primera la página de título.
4. El Número de Páginas se cuenta desde la Introducción hasta el final de la discusión.
5. Se solicita enviar su trabajo únicamente por vía electrónica a: Revistacardiologia@sochicar.cl.
6. 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".
7. Debe adjuntarse la responsabilidad de autoría firmada por todos los autores.
8. El texto del manuscrito deberá ser presentado de la siguiente forma:
 - 8.1 Página título
 - 8.2 Resumen (Español/Inglés)
 - 8.3 Introducción
 - 8.4 Métodos
 - 8.5 Resultados
 - 8.6 Conclusión
 - 8.7 Agradecimientos
 - 8.8 Referencias
 - 8.9 Leyenda de figuras/tablas
 - 8.10 Figuras
 - 8.11 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.

Es aceptable fundir Métodos y Resultados en una sola sección.

Deberá adjuntarse, en lo posible, la respectiva traducción del resumen en 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 interlineado 1,5.

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. El resumen de los Casos clínicos que sean aceptados será redactado por el editor. 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, con interlineado 1,5, 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.

Artículos de Revisión

La Revista publicará Artículos de Revisión que pueden ser enviados directamente al Editor y su publicación deberá ser aprobada por éste. Así mismo, el Editor podrá solicitar Artículos de Revisión que serán publicados directamente.

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. Respeta 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.

BIOEQUIVALENTES DE CALIDAD A PRECIOS ASEQUIBLES

De Regreso en
Las Principales
Cadenas de
Farmacias del
País.



Para obtener información adicional, consulte
en los siguientes medios de contacto:
Tel: +562 324 59 402 - ventaschile@drreddys.com
Badajoz 130 Of. 402 Las Condes, Santiago-Chile.
www.drreddys.com

·Piclokare 75 mg x 28 Comp. Rec.
·Cilokare 6,25 mg; Cilokare 12,5 mg y
Cilokare 25 mg todos por 30 Comp. Rec.

Dr.Reddy's

Producto de Prescripción Médica. Reg. ISP F-17986, F-18682, F-18683 y F-18684. "Esta información está destinada exclusivamente para el uso de los profesionales de la salud. Antes de su prescripción es necesario leer las instrucciones que aparecen en el inserto médico". **Piclokare® 75 mg:** Descripción: Clopidogrel es un potente inhibidor específico de la agregación plaquetaria. **Acción Terapéutica:** Antitrombótico/antiplaquetario. **Indicaciones:** Piclokare® (clopidogrel) está indicado para la reducción de los incidentes ateroescleróticos, como se expone a continuación: Infarto de miocardio reciente, ictus reciente o enfermedad arterial periférica establecida; en los pacientes con una historia de infarto de miocardio (MI) e ictus cerebral recientes o enfermedad arterial periférica establecida, Piclokare® ha demostrado que reduce la tasa de un parámetro combinado de nuevo ictus isquémico (fatal o no), nuevo IM (fatal o no) y otras muertes vasculares. Síndrome coronario agudo: en los pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable/IM sin onda Q), incluyendo a pacientes que han estado manejados médicamente y aquellos que han sido manejados con una intervención coronaria percutánea (con o sin stent) o cirugía de bypass arterial coronario. Piclokare® ha demostrado que reduce la tasa de un parámetro combinado de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular, así como la tasa de un parámetro combinado de muerte cardiovascular, IM, accidente cerebrovascular o isquemia refractaria. **Contraindicaciones:** El uso de Piclokare® está contraindicado en las siguientes condiciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquier componente del producto. Sangrado activo patológico, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal. Insuficiencia hepática severa. Lactancia materna. **Cilokare® 6,25 mg; 12,5 mg y 25 mg:** **Acción Terapéutica, Grupo farmacoterapéutico:** Agentes alfa y beta-bloqueadores. **Indicaciones:** Tratamiento de la hipertensión esencial. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática. Tratamiento de la angina estable. **Contraindicaciones:** Carvedilol está contraindicado en: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes. Insuficiencia cardíaca descompensada Clase IV de la NYHA (Asociación Cardíaca de Nueva York) que requiere soporte inotrópico intravenoso. Insuficiencia hepática. Como con otros agentes beta-bloqueadores: Historia de broncoespasmo o asma. Bloqueo cardíaco A-V de 2do. y 3er. grado (excepto si se ha colocado un marcapasos permanente). Bradicardia severa (<50 bpm). Choque cardiogénico. Síndrome del seno enfermo (incluyendo bloqueo sinoauricular). Hipotensión severa (presión sanguínea sistólica <85 mmHg). "Esta información es un extracto tomado del inserto médico".

CONGRESO CHILENO DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

EL DESAFÍO DE LA CARDIOLOGÍA NACIONAL DESDE LA ATENCIÓN PRIMARIA A LA ALTA COMPLEJIDAD

28 al 30 de Noviembre 2019 | Hotel del Mar, Viña del Mar - Chile

XLIIIª JORNADA DE ENFERMERÍA EN CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR
XXXª JORNADA DE KINESIOLOGÍA EN CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR



Temario:

- La Cardiología multidisciplinaria en el presente y futuro.
- Imagenología cardiovascular aplicada: desde el ECG a la imagen 4D.
- Comprendiendo la interacción de las cardiopatías con Diabetes Mellitus y otras enfermedades crónicas.
- Novedades en prevención cardiovascular, insuficiencia cardíaca y paciente crítico cardiovascular.
- Realidad y brechas en el tratamiento del síndrome coronario agudo.
- Cursos internacionales de Arritmia y Cardiología intervencional.
- Curso de Cardiología clínica moderna para médicos no especialistas.

Presidente

Dr. Juan Carlos Prieto D.

Secretario General

Dr. Mario Araya H.

Gerente SOCHICAR

Srta. Jeannette Roa V.

INFORMACIONES

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

