



Revista Chilena de Cardiología

Investigación clínica

Ramos-Avasola S, et al. Radiación ionizante y daño cromosómico de linfocitos.

Muñoz C, et al. Reemplazo valvular tricuspídeo.

Investigación básica

Lonis A, et al. Remodelado cardíaco inducido por dieta aterogénica.

Experiencia clínica

Hameau R, et al. Litotripsia intracoronaria en lesiones calcificadas.

Discusión editorial

Martínez A. Lesiones coronarias calcificadas no dilatables.

Caso clínico

Ayala FJ, et al. Hipertensión Pulmonar Tromboembólica crónica.

Seguel E, et al. Quiste hidatídico del ventrículo derecho.

Artículo de revisión

Asenjo R, et al. Diagnóstico de Taquicardias de complejo ancho.

Artículo especial

Ramírez A, et al. Antihipertensivos en pacientes con COVID-19.

Primeras mujeres en la cardiología chilena

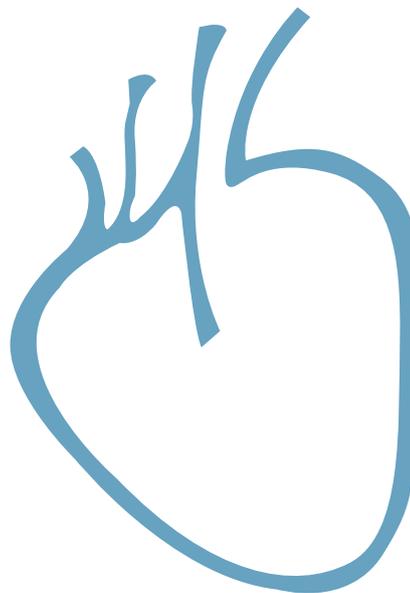
Órdenes P. Entrevista a Dra. Carmen Wilson Brunckhorst.

Carta al editor

Lama A. Telómeros y Enfermedad cardíaca.

Obituario

Stockins B. In Memoriam del Dr. Ricardo Vargas Briulet.



Agradecimiento a Revisores año 2019

La Revista Chilena de Cardiología agradece a los siguientes especialistas, por su colaboración como REVISORES de los trabajos publicados durante el año 2019 en nuestras ediciones.

Dr. Jaime Álvarez
Dr. Fernando Baraona
Dr. Alex Bittner
Klgo. Claudio Chamorro
Dr. Fernando Florenzano
Dr. Alberto Fuenzalida
Dr. Luigi Gabrielli
Dr. Álvaro Huete
Dra. Andrea Huidobro
Dr. Gabriel Maluenda

Dr. Leopoldo Mariné
Dr. Gonzalo Martínez
Dr. Alejandro Martínez
Dra. Carolina Nazzal
Dr. Alejandro Paredes
Dr. Andrés Schuster
Dr. Pablo Sepúlveda
Dr. Martín Valdebenito
Dra. Paola Varleta
Dr. Hugo Verdejo



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:

Dr. Gastón Dussailant N.
Dr. Douglas Greig U.
Dr. Ricardo Larrea G.
Dr. Gonzalo Martínez R.
Dr. Lorenzo Naranjo T.

2020-2021:

Dr. Alberto Barría P.
Dr. Alex Bittner B.
Dr. Mauricio Moreno S.
Dr. Álvaro Puelma P.
Dr. Pablo Sepúlveda V.

Filiales

Presidente Filial V Región
Presidente Filial Concepción
Presidente Filial Sur

Dr. Hugo Martínez F
Dr. Enrique Seguel S.
Dr. Andrés Díaz 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, cardiocirúrgico 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



Revista Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

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. Edgardo Escobar C. Hospital San Borja Arriarán.

Dr. Carlos Fernández C., Clínica Santa María

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 Nazzal N. Universidad de Chile.

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

Dr. Gabriel Olivares, Clínica Universidad de Los Andes

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 Simpfordorfer, 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

- **Análisis citogenético en linfocitos de trabajadores expuestos a radiación ionizante en una Unidad de Cardiología Intervencional de Chile: estudio piloto y revisión de la literatura.** 8

Sergio Ramos-Avasola, Daniel Rivera, Kevin Segura, Edgar Thraves, Ariel Durán, Víctor Soto, Jorge Gamarra, María Isabel Ojeda.

- **Reemplazo valvular tricuspídeo: prótesis mecánica versus prótesis biológica. Trabajo observacional-descriptivo.** 16

Cecilia Muñoz, Juan Contreras, Pedro Becker, Rodrigo González, Ricardo Zalaquett.

Investigación Básica

- **Remodelado cardíaco en el modelo preclínico de Falla Cardíaca isquémica experimental por dislipidemia en el ratón SR-B1 KO/ApoER61h/h.** 24

Alejandra Lonis, Jackeline Moya, Jorge Jalil, Maria Paz Ocaranza, Attilio Rigotti, Luigi Gabrielli.

Experiencia clínica

- **Uso de la litotripsia intracoronaria en el manejo de lesiones calcificadas: reporte de dos casos.** 34

René Hameau, Rodrigo Muñoz, José Luis Winter, Martín Valdebenito, Jorge Quítral, Dante Lindefjeld, Nicolás Veas.

Discusión editorial

- **Lesiones calcificadas indilatables: Una limitación pendiente para la angioplastia coronaria.** 39

Alejandro Martínez.



Caso Clínico

- **Hipertensión Pulmonar Crónica Tromboembólica. Tromboendarterectomía Pulmonar.** 43
Francisco José Ayala, Juan Espinoza, Luigi Lagazzi, Mauricio González, Fernanda Anich, Gabriela Soto, José Robles, Francisco Araneda, Felipe Quintas, Marcelo Poblete.
- **Quiste hidatídico en ventrículo derecho** 49
Enrique Seguel, Roberto González, Aleck Stockins, Felipe Caro.

Artículo de revisión

- **Diagnóstico diferencial de las taquicardias de complejo ancho: un desafío permanente.** 55
René Asenjo, Raimundo Morris, Eduardo Sanhueza, Mario Ortiz, Mauricio Cereceda.

Artículo especial

- **Antihipertensivos en pacientes con COVID-19.** 66
Andrea Ramírez, Andrés Ramírez, María Paz Ocaranza, Mario Chiong, Jaime Riquelme, Jorge Jalil, Sergio Lavandero.

Primeras mujeres en la Cardiología Chilena

- **Entrevista a Dra. Carmen Wilson Brunckhorst. La importancia de escuchar al paciente.** 75
Perla Órdenes

Carta al editor

- **Telómeros y Enfermedad cardíaca.** 80
Alexis Lama

Obituario

- **In Memoriam del Dr. Ricardo Vargas B.** 82
Benjamín Stockins



Summary

Clinical research

- *Cytogenetic effects upon lymphocytes in subjects exposed to ionizing radiation in a cardiology interventional laboratory: pilot study and literature review.* 8
Sergio Ramos-Avasola, Daniel Rivera, Kevin Segura, Edgar Thraves, Ariel Durán, Víctor Soto, Jorge Gamarra, María Isabel Ojeda.
- *Tricuspid valve replacement: comparison of biological versus mechanical valve: a descriptive observational study.* 16
Cecilia Muñoz, Juan Contreras, Pedro Becker, Rodrigo González, Ricardo Zalaquett.

Basic research

- *Cardiac remodeling in experimental cardiac failure induced by hyperlipidemia in mice.* 24
Alejandra Lonis, Jackeline Moya, Jorge Jalil, Maria Paz Ocaranza, Attilio Rigotti, Luigi Gabrielli.

Clinical experience

- *Lithoplasty for calcified coronary artery lesions.* 34
René Hameau, Rodrigo Muñoz, José Luis Winter, Martín Valdebenito, Jorge Quitral, Dante Lindefjeld, Nicolás Veas.

Editorials

- *Calcified coronary lesions not amenable to dilation: a challenge for coronary angioplasty.* 39
Alejandro Martínez.



Clinical case

- ***Thrombo Endarterectomy in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.*** 43
Francisco José Ayala, Juan Espinoza, Luigi Lagazzi, Mauricio González, Fernanda Anich, Gabriela Soto, José Robles, Francisco Araneda, Felipe Quintas, Marcelo Poblete.
- ***Right ventricular hydatid cyst.*** 49
Enrique Seguel, Roberto González, Aleck Stockins, Felipe Caro.

Review article

- ***Wide QRS tachycardia: a diagnostic challenge.*** 55
René Asenjo, Raimundo Morris, Eduardo Sanhueza, Mario Ortiz, Mauricio Cereceda.

Special article

- ***Antihypertensive agents in patients with COVID-19.*** 66
Andrea Ramírez, Andrés Ramírez, María Paz Ocaranza, Mario Chiong, Jaime Riquelme, Jorge Jalil, Sergio Lavandero.

Women in chilean cardiology

- ***Carmen Wilson, MD. "Listen to the patient".*** 75
Perla Órdenes

Letter to editor

- ***Telomeres and cardiac disease.*** 80
Alexis Lama

Obituary

- ***In Memoriam: Ricardo Vargas, MD.*** 82
Benjamín Stockins



Análisis citogenético en linfocitos de trabajadores expuestos a radiación ionizante en una Unidad de Cardiología Intervencional de Chile: Estudio piloto y revisión de la literatura.

Sergio Ramos-Avasola^{1,a,e}, Daniel Rivera^{1,d}, Kevin Segura^{1,d}, Edgar Thraves^{1,d}, Ariel Durán^{2,b}, Víctor Soto^{3,a}, Jorge Gamarra^{4,c,f}, María Isabel Ojeda^{1,a}.

1. Universidad de Viña del Mar, Viña del Mar, Chile, Facultad de Ciencias de La Salud, Escuela de Tecnología Médica, Agua Santa 7055, sector Rodelillo, Viña del Mar. Chile.
 2. Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de Montevideo, Universidad de la República (UDELAR), Uruguay.
 3. Laboratorio de Citogenética de Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile.
 4. Comisión Chilena de Energía Nuclear, Santiago, Chile.
- a. Tecnólogo Médico, b. Médico, c. Físico, d. Alumno, e. Magíster en Epidemiología, f. Magíster en Biofísica Médica.

Fuente de financiamiento: Fondos de investigación Para alumnos de pre y post grado
Universidad Viña del Mar

Recibido el 28 octubre 2019 / Aceptado el 12 de marzo 2020

Rev Chil Cardiol 2020; 39: 08-15

Antecedentes: Un número creciente de artículos está llamando la atención en forma consistente sobre la eventual asociación que existe entre los denominados trabajadores ocupacionalmente expuestos a bajos niveles de radiación ionizante (POEs) y una mayor frecuencia de aberraciones cromosómicas, a nivel Sudamericano estos estudios son escasos.

Objetivo: Evaluar la frecuencia de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica de POEs de un hospital y de sujetos sanos. Adicionalmente, se realizó una revisión exhaustiva de los artículos que a la fecha abordaron este tema.

Material y método: Se condujo un análisis citogenético destinado a cuantificar las aberraciones cromosómicas en sangre periférica de linfocitos de 6 POEs de la unidad de Cardiología Intervencional

y, como controles, 6 muestras de sujetos de la población general fueron analizadas.

Resultados: Se observó un importante contraste en el número de aberraciones cromosómicas presentadas en los POEs versus la población general no expuesta a radiaciones ionizantes, siendo esta de una relación de 6:1, respectivamente.

Conclusión: Los resultados preliminares indican una mayor frecuencia de aberraciones cromosómicas en los POEs versus la población general, sin embargo, se deberá esperar los resultados de la segunda fase de investigación, donde al ampliar la muestra en análisis se podrán obtener conclusiones estadísticamente significativas.

Palabras claves: Aberraciones cromosómicas, exposición ocupacional, radiación ionizante.

Correspondencia:
TM .Mg. Sergio Ramos Avasola
sergioramosavasola@gmail.com



Citogenetic effects upon lymphocytes in subjects exposed to ionizing radiation in an interventional laboratory cardiology: pilot study and literature review

Background: There is growing evidence of an increased number of chromosome aberrations in subjects exposed to low levels of ionizing radiation (POEs). There are few studies on this subject in Latin America

Aim: To evaluate the frequency of chromosome aberrations in lymphocytes obtained from peripheral blood in subjects working in laboratories where low levels of ionizing radiation are present and to compare these findings to those of unexposed subjects.

Methods: A cytogenetic analysis to quantify chromosome aberrations was performed in 6 POs subjects from a cardiology invasive laboratory and 6 controls from a general unexposed population.

Results: Compared to controls, an approximately 6-fold increase in the number of chromosome aberrations was observed in subjects exposed to ionizing radiation

Conclusion: These preliminary results indicate that there is an increased number of chromosome aberrations in subjects exposed to low levels of ionizing radiation, as occurs in people working in a cardiology interventional laboratory. Studies in large numbers of subjects and preferably followed prospectively are needed to evaluate more precisely this effect.

Keywords: Chromosome aberrations, ionizing radiation, occupational hazard.

Introducción:

Los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes según los tejidos irradiados se clasifican en efectos somáticos, que son aquellos que aparecen cuando los daños se manifiestan durante la vida del individuo irradiado y los efectos genéticos o hereditarios, que son aquellos en que los daños se manifestarían en la descendencia del individuo irradiado¹.

Las radiaciones ionizantes (RI) tienen dos mecanismos a través de los cuales causan daño a nivel celular: los efectos directos, que proponen que la radiación actúa directamente sobre los átomos de las moléculas dentro de las células tales como enzimas, proteínas estructurales, y RNA, las cuales son vulnerables al daño por radiación. Sin embargo, el DNA es su principal objetivo, en el cual la radiación produce quiebres en los cromosomas simples o dobles², lesiones que pueden ser reparadas o no. Es así como se originan posteriormente las denominadas

“aberraciones cromosómicas” (AC) y los “micro-núcleos”. Las AC son el indicador biológico de actividad mutagénica más ampliamente desarrollado para evaluar la exposición a mutágenos y agentes carcinogénicos³. Básicamente, el examen de AC consiste en observar al microscopio aberraciones de los cromosomas de linfocitos T de sangre periférica humana (dicéntricos, fragmentos acéntricos, rupturas, deleciones y otras anomalías). La importancia de cuantificar estas AC es que se ha documentado que podrían gatillar una inestabilidad genómica y posteriormente el desarrollo de cáncer. Por lo tanto, un biomarcador basado en el análisis de las aberraciones cromosómicas podría hacer posible la estimación del riesgo de contraer cáncer⁴.

De todos los trabajadores expuestos a fuentes de radiación artificial a nivel mundial, los que laboran en ambientes médicos representan el grupo más grande. Aunque los niveles de exposición de estos sujetos son bajos y, en



cualquier caso, bajo los límites regulatorios de 20 mSv al año. Sin embargo, los procedimientos diagnósticos realizados en medicina nuclear, cardiología/radiología interventional podrían representar una fuente de exposición ocupacional relativamente alta⁵.

En la actualidad, los umbrales máximos de dosis para los POEs recomendados por los organismos internacionales están muy claros. De acuerdo con la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP), los límites de dosis ocupacionales actuales se presentan en la Tabla 1. Al estar estas dosis bajo estos umbrales se crea una falsa sensación de seguridad sobre los eventuales efectos no deseados de la RI. Por ello es necesario llamar la atención sobre el hecho de que no se necesita sobrepasar un umbral para que se presenten los efectos estocásticos. La radiosensibilidad propia de cada individuo es muy variable y el uso inadecuado de los dosímetros físicos es un problema siempre latente, que hace que la dosimetría física por sí sola no dé una visión exacta del real impacto biológico de las RI. Es aquí donde la dosimetría biológica (AC) complementa la información proporcionada por la dosimetría física entregando información sobre el efecto ya presente en el POE, independiente de la carga laboral y las medidas de radioprotección tomadas.

Tabla N° 1. Límites de dosis anual para exposición ocupacional a radiación ionizante.

Magnitud	Órgano	Límite de dosis anual
Dosis efectiva (E)	Cuerpo entero	20 mSv*
Dosis equivalente (Ht)	Cristalino	20 mSv*
	Piel	500 mSv ^a
	Manos y pies	500 mSv

* Media aritmética en cinco años consecutivos, desde que no exceda de 50 mSv en cualquier año.

^a valor medio en 1 cm² de área en la región más irradiada.

Materiales y Métodos:

Sujetos

Este es un estudio piloto.

Se describió y comparó la frecuencia de aberraciones cromosómicas, observadas en linfocitos obtenidos de sangre periférica de 6 trabajadores que laboran en unidades de Hemodinamia del Hospital Dr. Gustavo Fricke. Ellas se compararon con la frecuencia de aberraciones cromosómicas observadas en 6 sujetos de la misma localidad y características de los POEs, que

no estuvieron expuestos a fuentes de radiación artificial. Los datos se obtuvieron de registros dosimétricos, una encuesta personal y de los análisis del laboratorio de Citogenética del Hospital Dr. Gustavo Fricke.

Este estudio se adhirió a los principios éticos de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética para la investigación humana de la Universidad Viña del Mar. Se obtuvo un consentimiento informado por escrito de todos los participantes antes de cualquier procedimiento.

Análisis de Aberraciones Cromosómicas:

En los POEs y en los sujetos controles se realizó una encuesta breve sobre su historial dosimétrico. Luego se extrajo 3 ml de sangre periférica, en un tubo "Vacutainer" con heparina de Sodio como anticoagulante. Una vez extraída la muestra, se realizó un cultivo de linfocitos, empleando 250 μ L de muestra en un tubo Falcón estéril plástico de 15 ml que contenía 10 ml de medio de cultivo PBMAX™ (Gibco), durante 72 horas a 37°C. Pasado este período, se agregó 0,1 ml Colcemid® (Gibco) por 1 hora y media, luego se centrifugó (Centrifuga JOUAN C312) por 10 minutos a 1200 rpm., eliminando el sobrenadante. Posteriormente, se suspendió el pellet con cloruro de potasio (KCl) 0,075 M (Amresco) a 37°C mezclando con pipeta Pasteur y se llevó a baño termostático (Memmert modelo WNB 7-45) a 37°C por 9 minutos. Luego se agregó 2 ml de fijador, se mezcló invirtiendo el tubo y se centrifugó por 10 minutos a 1200 rpm.

Se eliminó el sobrenadante, se agregó 8 ml de fijador y se re-suspendió con pipeta Pasteur y se llevó a -5°C por mínimo 1 hora. Posteriormente, se centrifugó por 10 minutos a 1200 rpm, se eliminó el sobrenadante y se agregó 5 ml de fijador, re-suspendiendo con pipeta Pasteur. Se centrifugó por 10 minutos a 1200 rpm, se eliminó el sobrenadante y se re-suspendió el pellet con 1 ml de fijador. Se dejó caer tres gotas sobre un portaobjetos esmerilado a una distancia de 40 cm y se colocó el preparado en estufa a 37°C. Luego se tiñó con solución Giemsa a pH 6,8 durante 8 minutos, se enjuagó el portaobjeto con agua destilada y se dejó secar en estufa a 37°C.

La visualización de las láminas se realizó en microscopio óptico (Olympus BX53) con objetivos de 10x y 100x. Para cada sujeto se analizaron mitosis (n=100) en placas metafásicas, buscando alteraciones tipo gap, fracturas, cromosoma en anillo, cromosoma dicéntrico, separación de cromátidas hermanas (SCE) y poliploidías.

Para conocer las dosis a las que estuvieron expuestos los POEs se registraron todas las dosimetrías disponi-



bles, incluyendo registros en base a dosimetría fílmica y dosimetría con TLD.

Análisis estadístico

En este estudio piloto solo se presentan resultados descriptivos y una estimación de las diferencias en aberraciones cromosómicas. En una segunda fase, incorporando un número muy superior de sujetos y con mayor confiabilidad estadística se expresarán relaciones más detalladas y de mayor confiabilidad estadística.

Resultados:

Características demográficas y laborales sujetos controles y de POEs trabajando en Laboratorios de Hemodinamia (cardiología intervencional) y de Medicina Nuclear. Las características basales de los sujetos investigados en este estudio piloto se describen en la Tabla 2. Llama la atención la gran cantidad de años que llevan expuestos a radiaciones ionizantes los POE ($16,2 \pm 0,7$ años), tiempo que además fue elaborado exclusivamente en un

solo tipo de unidad de radiología, la unidad de Hemodinamia del Hospital Dr. Gustavo Fricke.

En los Cariogramas de linfocitos de sangre periférica, se identificaron las siguientes aberraciones cromosómicas: GAP, fracturas de cromosomas, cromosomas acéntricos, (carecen de centrómero) y mitosis con poliploidía. Estas últimas se visualizaron en el Cariograma como un cambio o variación en el número normal de cromosomas (Figura 1).

Figura 1. Aberraciones cromosómicas observadas en los Cariogramas. En el paciente 1 se observa un gap. Las otras aberraciones corresponden al paciente 3 que presentó múltiples aberraciones, como fracturas, poliploidía y un fragmento acéntrico.

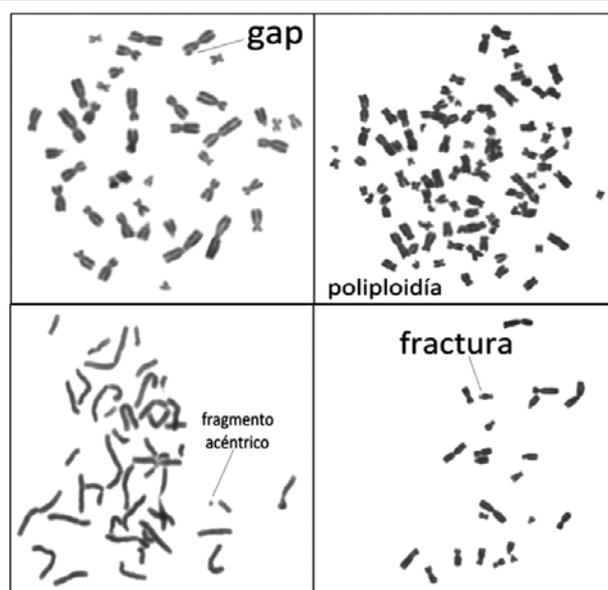


Tabla N° 2. Características basales de POEs y población general.

	Profesionales expuestos n = 6	Público general n = 6
Genero		
Masculino n, (%)	6, (100)	1, (16,6)
Femenino n, (%)	-	5, (83,4)
Edad $\bar{X} \pm DS$	48,3 \pm 12,6	40,2 \pm 11,3
Profesión/oficio		
Médico n, (%)	1, (16,6)	-
Tecnólogo Médico n, (%)	3, (49,8)	2**, (33,2)
Enfermera n, (%)	-	-
Paramédico n, (%)	2, (33,2)	-
Guardia n, (%)	-	1, (16,6)
Auxiliar de aseo n, (%)	-	2, (33,2)
Dueña de casa n, (%)	-	1, (16,6)
Años trabajando en Lab. de Hemodinamia.		
Médico*	38	-
Tecnólogo Médico $\bar{X} \pm DS$	14,2 \pm 4,2	-
Paramédico $\bar{X} \pm DS$	8, \pm 6,4	-
Estimación de dosis de radiación acumulada (mSv)		
Médico*	856,9	-
Tecnólogo Médico $\bar{X} \pm DS$	47,2 \pm 13,2	-
Paramédico $\bar{X} \pm DS$	17,5 \pm 18,3	-
Rt: radiación ionizante	* Solo es un médico no aplica la DS	

** *Tecnólogos Médicos que no trabajan con Radiación.*

La frecuencia absoluta de células con aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica de trabajadores expuestos a radiación y sujetos sanos de la población general se muestran en la Tabla 3. Un total de 100 metafases para cada sujeto fueron analizadas en busca de aberraciones cromosómicas, tales como gap, fracturas cromosómicas, cromosomas acéntricos, dicéntricos y mitosis poliploídea. La relación entre las frecuencias absolutas de AC en el grupo expuesto en relación al no expuesto fue de 6:1.

Limitaciones

Se constató que los registros de dosis de radiación fílmicos eran muy poco fiables por cuanto aparecen registros idénticos en los cuatro trimestres de varios años



Tabla 3. Aberraciones cromosómicas en POEs de Hemodinamia versus población general.

Aberraciones cromosómicas	POEs de Hemodinamia n = 6	Población general N = 6
GAP**	0	1
Fractura de cromosoma	1	0
Cromosoma acéntrico	2	0
Cromosoma dicéntrico	0	0
Mitosis con poliploidía	3	0
Σ AC*	6	1

* AC: Aberraciones cromosómicas; ** GAP: Lesión acromática.

también aparecen muchos registros indicados como: PE (película extraviada), PND (película no devuelta) y NRD (no registra dosis). Por lo tanto, para conocer la dosis acumulada de vida se decidió extrapolar multiplicando el promedio anual de dosis registrada con los dosímetros TLD por el número total de años laborado.

Discusión:

Una revisión exhaustiva de los estudios reportados en la literatura científica los últimos 42 años, identificó 20

estudios de aberraciones cromosómicas en el contexto de unidades de radiología (Tabla 4), de los cuales 40% provienen de Europa, 30% de Asia, 25% de América y 5% de África. En cuanto a las unidades clínicas donde se llevaron a cabo estos estudios, se distribuyeron de la siguiente manera: 13 Unidades de Radiodiagnóstico^{3,6-19}, 4 Unidades de Medicina Nuclear^{11,12,14,16}, 4 Unidades de Radioterapia^{4,11,14,16}, 4 unidades de cardiología y angiografía intervencional^{8,10,20,21}, 1 unidad de Tac⁴ y 1 Reactor Nuclear⁷.

De manera global, es decir, al considerar los 20 estudios analizados, estos concluyen en un 75%^{3,4,6-14,18,20,22-24} que existiría una mayor frecuencia y/o incidencia de AC en los grupos expuestos en comparación con los controles. El presente estudio piloto sigue esta misma tendencia mostrando 6 veces más AC en los grupos expuestos en comparación con los controles. Dos de los 20 estudios revisados no fueron concluyentes en afirmar una mayor frecuencia y/o incidencia de AC en los grupos expuestos en comparación con los controles¹⁶ y 25. En el primero se comparó 46 trabajadores expuestos, excluyéndose personas con enfermedades virales, metabólicas, aquellas que usaban medicamentos potencial-

Tabla N° 4. Datos de 20 estudios de Aberraciones cromosómicas en POEs expuestos a radiaciones ionizantes en ámbitos clínicos (publicados en la literatura desde 1987)

Referencia	País	Año	(Exp./control) n	Unidad clínica	Tipo de Radiación	Tipo de sujetos estudiados	Tipo de estudio	Conclusión	Nivel de evidencia de Oxford (OCEBM)
Bigatti et. al.	Italia	1987	63/30	Radiodiagnostico	Rayos-X	Medicos, Enfermeras Técnicos paramedicos	Cohorte Retrospectiva	> incidencia de AC en grupo expuesto a RI	2b
Hagelström et. al.	Argentina	1995	10/10	Radiodiagnostico Med. Nuclear	Rayos-X Rayos-Y	Medicos y Tecnicos paramedicos	Cohorte Retrospectiva	> incidencia de AC en grupo expuesto a RI	2b
Pincheira et. al.	Chile	1999	35/30	Radiodiagnostico CCHEN	Rayos-X Rayos-Y	Medicos, Tecnicos paramedicos y	Cohorte Retrospectiva	> incidencia de AC en grupo expuesto a RI	2b
Cardoso et. al.	Brasil	2001	8/8	Med. Nuclear, Radioterapia y Radiodiagnostico	Rayos-X Rayos-Y	Trabajadores médicos	Transversal	> Frecuencia de AC en grupo expuesto a RI	4
Vera Garaj-Vrhovac et. al	Croacia	2003	50/50	Radiodiagnostico y Cirugia	Rayos-Y	Medicos, Tecnologos Médicos y Enfermeras	Cohorte Retrospectiva	> Daño en el DNA del grupo expuesto a RI	2b
Baquero et. al.	Colombia	2004	15/0	Med. Nuclear, Radioterapia, Física Médica y	Rayos-X Rayos-Y	S/datos	Cohortes de baja calidad	los datos "sugieren" una > frecuencia relativa de AC	4
Maffei et. al.	Italia	2004	34/35	Medicos y Técnicos	Rayos-X	Medicos y Técnicos	Cohorte Retrospectiva	> incidencia de AC en grupo expuesto a RI	2b
Samavat and	Iran	2004	65/65	Radiodiagnostico	Rayos-X	Tecnologos Médicos	Transversal	> Frecuencia de AC en grupo expuesto a RI	4
Milacic Snezana	Serbia y Montenegro	2004	46/22	S/datos	Rayos-X	Trabajadores médicos	Cohorte Retrospectiva	RI podrían causar inestabilidad de los cromosomas en personas radio-sensibles	2b
Ali Shabestani	Iran	2006	62/29	Radiodiagnostico	Rayos-X	Trabajadores de unidad de radiologia	Transversal	> Frecuencia de AC en grupo expuesto a RI	4
Dias et al.	Brasil	2007	36/36	Radiodiagnostico	Rayos-X	Medicos y Técnicos	Cohorte Retrospectiva	Sin diferencias significativas de las AC en grupo expuesto a RI versus el No-expuesto.	2b
Griclene and Slapcyte	Lituania	2007	70/70	Radiodiagnostico y empleados de Reactor	Rayos-X	Trabajadores de Reactor, Medicos y	Cohorte Retrospectiva	> Frecuencia de AC en grupo expuesto a RI de unidad de Radiologia No paso lo mismo con el	2b
Kasuba et. al.	Croacia	2008	765/200	S/datos	Rayos-X	Trabajadores médicos	Cohorte Retrospectiva	> Frecuencia de AC en grupo expuesto a RI	2b
Zakeri et. Al.	Iran	2010	37/37	Cardiología intervencional	Rayos-X	Cardiologos	Cohorte Retrospectiva	> Frecuencia de AC en grupo expuesto a RI	2b
Sakhy et. Al.	Tunez	2012	60/27	Cardiología intervencional y Radiodiagnostico	Rayos-X	S/datos	Cohorte Retrospectiva	> Frecuencia de AC en grupo expuesto a RI	2b
Saberit t. al.	Iran	2013	33/11	Radioterapia, TAC y Angiografía	Rayos-X	Tecnicos	Cohorte Retrospectiva	> Frecuencia de AC en grupo expuesto a RI de Angiografía	4
Santovito et. al.	Italia	2014	21/21	Radiodiagnostico	Rayos-X	Tecnicos	Cohorte Retrospectiva	> Frecuencia de AC en grupo expuesto a RI	2b
Vellingiri et. Al.	India	2014	56/56	Radiodiagnostico, Cardiología y laboratorios de Ortopedia	Rayos-X	Medicos, Técnicos y Enfermeras	Cohorte Retrospectiva	> Frecuencia de AC en grupo expuesto a RI, especialmente en los Cardiologos.	2b
Qian et. Al.	China	2016	1392/143	Entorno Sanitario	Rayos-X	S/datos	Cohorte Retrospectiva	> Frecuencia de AC en grupo expuesto a RI	2b
Kumar et. Al.	India	2016	83/51	Radiodiagnostico, Radioterapia y Medicina Nuclear	Rayos-X, Rayos-Y y Rayos-β	Tecnologos Médicos y Tecnicos	Cohorte Retrospectiva	> Frecuencia de AC en grupo expuesto a RI	2b

Exp: expuestos; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Medicine; AC: aberraciones cromosómicas; RI: radiación ionizante; CCHEN: Comisión Chilena de Energía Nuclear.



Tabla N° 5. Estudios de Aberraciones cromosómicas en POEs en unidades de Cardiología/Angiografía Intervencional (publicados en la literatura desde 2010).

Referencia	País	Año	n (Exp/Con)	Tipo estudio	Aleatorización	Cegamiento del análisis	Nivel de evidencia de OCEBM
Zakeri et. Al ⁽²⁰⁾ .	Irán	2010	37/37	Cohorte Retrospectiva	No	No	3b
Sakly et. A ⁽⁸⁾ .	Túnez	2012	60/27	Cohorte Retrospectiva	No	No	3b
Saberi t. al ⁽²¹⁾ .	Irán	2013	33/11	Cohorte Retrospectiva	No	No	4
Balanchandar et. Al ⁽¹⁰⁾ .	India	2014	56/56	Cohorte Retrospectiva	No	No	3b

Exp: expuestos; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Medicine;

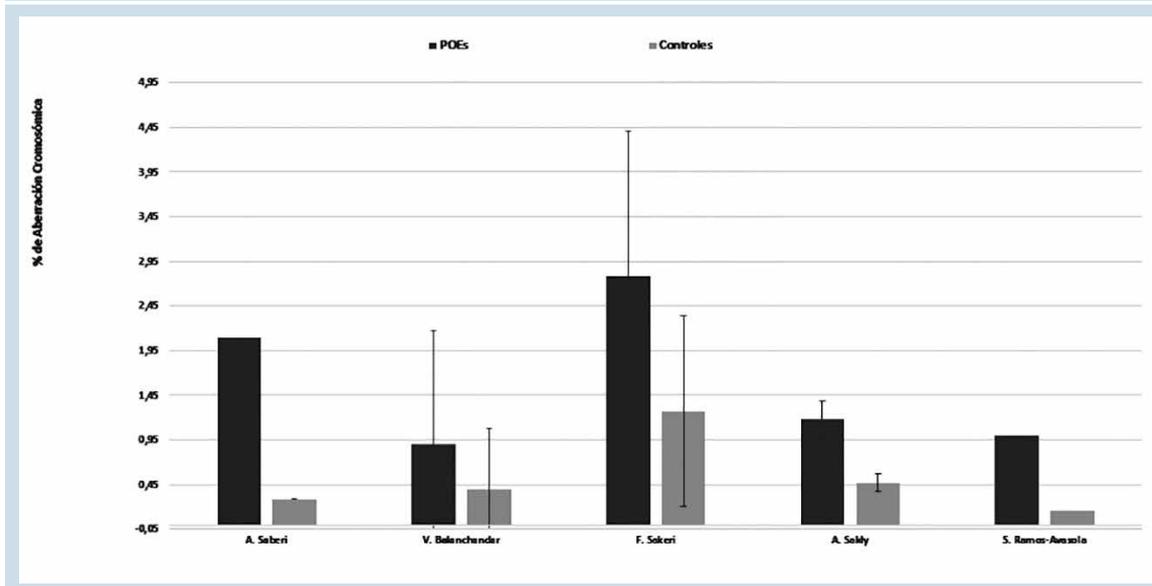
mente inductores de AC y fumadores, y se compararon con 22 trabajadores no expuestos. Lamentablemente, los autores no dan cuenta ninguna comparación estadística entre grupos; adicionalmente, no se especifica exactamente en qué área de la Radiología se desempeñaban los POEs. información relevante porque los niveles de exposición están en directa relación con el área de desempeño, siendo las unidades de Cardiología intervencional las que se asocian con mayores niveles de exposición²⁶. A su vez, el estudio de Baquero también excluyó a pacientes con potenciales condiciones inductoras de AC, no fue un estudio comparativo, solo se siguió una cohorte de POEs a radiación ionizante sin detallar el área específica en que laboraban. El único estudio que no encontró diferencias significa-

tivas en la frecuencia de AC entre el grupo expuesto y el grupo control es un estudio brasileño que incluyó 35 personas expuestas, pero no especifica las unidades de trabajo lo que impide inferir la magnitud de la exposición a radiación.

En solo 4 estudios se trató de exposición a RI en laboratorios de cardiología intervencionista (Tabla 5), Todos ellos fueron del tipo de cohortes retrospectivas. En la Figura 2 se puede apreciar que todos los estudios muestran gráficamente una mayor frecuencia de AC de los grupos expuestos en relación a los controles.

Según sus autores todas estas diferencias son estadísticamente significativas, basadas fundamentalmente en test no paramétricos. El nivel de evidencia de estos estudios correspondió solo a 3b a 4 (Centro de Medicina

Figura 2 . Porcentaje de Aberraciones Cromosómicas en POEs de unidades de Cardiología Intervencional en distintas publicaciones.





Basada en Evidencia, Oxford).

En general, el conjunto de evidencia de los estudios mencionados, concordando con el aquí presentado inducen a recomendar una acción preventiva dado que los efectos negativos de la RI son al menos moderados. Se hace imprescindible realizar nuevos estudios que agreguen un mayor nivel de evidencia con un adecuado manejo de todas las variables confundentes, tanto conocidas, como desconocidas que pudieran influir en los resultados. Ello implica necesariamente la realización de estudios prospectivos de tamaño muestral adecuado y a partir de muestras aleatorias. No obstante, es un hecho conocido que en estas unidades trabaja poco personal, haciendo necesario un estudio multicéntrico. De ser efectiva y confirmada la relación causal, obligaría a tomar medidas inmediatas de carácter preventivo y/o

de vigilancia epidemiológica y así disminuir el riesgo latente de cáncer. Una de las medidas más eficaces sería la implementación de un sistema de vigilancia epidemiológica en base a dosimetría biológica cuantificando lasAC y estableciendo el recuento de micronúcleos. esta propuesta ya ha sido sugerida en otro estudio realizado en Bélgica⁵.

Conclusiones:

Este estudio apoya el efecto negativo de la radiación ionizante sobre los cromosomas de linfocitos circulantes. Preliminarmente, sugiere que tales anomalías son, aproximadamente, 6 veces más frecuentes en sujetos expuestos a RI que en controles. Más información deberá obtenerse con un estudio multicéntrico prospectivo y con un número significativamente mayor de sujetos.

Referencias

1. VIVALLO L, VILLANUEVA L, SANHUEZA S. Efectos de las Radiaciones Ionizantes en el ser Humano. Comisión Chilena de Energía Nuclear, Santiago; 2010.
2. BEFORE R, COME Y, Introduction A, Protection R. 13. Biological Effects of Ionizing Radiation. In 2010. p. 1–12.
3. SAMAVAT H, MOZDARANI H. Chromosomal aberrations in Iranian radiation workers due to chronic exposure of X-irradiation. *Int J Low Radiat*. 2004;1(2):216.
4. SABERI A, SALARI E, LATIFI SM. Cytogenetic analysis in lymphocytes from radiation workers exposed to low level of ionizing radiation in radiotherapy, CT-scan and angiocardiology units. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen*. 2013 Jan;750(1–2):92–5.
5. VRAL A, DECORTE V, DEPUYDT J, WAMBERSIE A, THIERENS H. A semi-automated FISH-based micronucleus-centromere assay for biomonitoring of hospital workers



- exposed to low doses of ionizing radiation. *Mol Med Rep*. 2016;14(1):103–10.
6. BIGATTI P, LAMBERTI L, ARDITO G, ARMELLINO F. Cytogenetic monitoring of hospital workers exposed to low-level ionizing radiation. *Mutat Res Toxicol*. 1988;204(2):343–7.
 7. GRICIENĖ B. Assessment of chromosomal aberrations in workers chronically exposed to ionising radiation. *2007;53(4):5–10*.
 8. SAKLY A. Assessment of Chromosomal Aberrations and Micronuclei in Peripheral Lymphocytes from Tunisian Hospital Workers Exposed to Ionizing Radiation. 2012;00(00):1–6.
 9. SANTOVITO A, CERVELLA P, DELPERO M. Increased frequency of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of radiology technicians chronically exposed to low levels of ionizing radiations. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014;37(1):396–403.
 10. VELLINGIRI B, SHANMUGAM S, DEVI M, ANAND S, N DS, CHO S, et al. Cytogenetic endpoints and Xenobiotic gene polymorphism in lymphocytes of hospital workers chronically exposed to ionizing radiation in Cardiology , Radiology and Orthopedic Laboratories. 2014;100:266–74.
 11. KUMAR D, KUMARI S, SALIAN SR, UPPANGALA S, KALTHUR G, CHALLAPALLI S, et al. Genetic Instability in Lymphocytes is Associated with Blood Plasma Antioxidant Levels in Health Care Workers Occupationally Exposed to Ionizing Radiation. *Int J Toxicol*. 2016;35(3):327–35.
 12. HAGELSTRÖM AH, GORIA NB, LARRIPA IB. Chromosomal damage in workers occupationally exposed to chronic low level ionizing radiation. *Toxicol Lett*. 1995;76(2):113–7.
 13. PINCHEIRA J, LÓPEZ I, SANHUEZA S, FERRUZ P, NAVARRETE M, SANTOS M, et al. G2 repair and chromosomal damage in lymphocytes from workers occupationally exposed to low-level ionizing radiation. *Biol Res*. 1999;32(4):297–306.
 14. CARDOSO RS, TAKAHASHI-HYODO S, PEITL P, GHI-LARDI-NETO T, SAKAMOTO-HOJO ET. Evaluation of chromosomal aberrations, micronuclei, and sister chromatid exchanges in hospital workers chronically exposed to ionizing radiation. *Teratog Carcinog Mutagen*. 2001;21(6):431–9.
 15. GARAJ-VRHOVAC V, KOPJAR N. The alkaline Comet assay as biomarker in assessment of DNA damage in medical personnel occupationally exposed to ionizing radiation. Dans les dernières années, l'électrophorèse sur gel de cellule unique (SCGE) ou test des comètes a été largement utilisé po. *Mutagenesis*. 2003;18(3):265–71.
 16. PULIDO HB, PARDO GG, SUÁREZ MG, MARINA L, SOTO O. Aberraciones cromosómicas en trabajadores expuestos a radiaciones ionizantes. *Rev Cienc Salud Bogota*. 2004;2(1):8–14.
 17. CAI Y, YANG J, PANG H, KITAHARA M. *Lactococcus fujiensis* sp. nov., a lactic acid bacterium isolated from vegetable matter. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2011;61(7):1590–4.
 18. MONFARED AS, MOZDARANI H, SAMAVAT H, HASHE-MOGHLI A. Chromosomal aberrations in radiation workers of radiology departments in Northern Iran-Babol. *Int J Low Radiat*. 2015;3(1):83.
 19. DIAS FL, ANTUNES LMG, REZENDE PA, CARVALHO FES, SILVA CMD, MATHEUS JM, et al. Cytogenetic analysis in lymphocytes from workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2007;23(2):228–33.
 20. ZAKERI F, HIROBE T, NOGHABI KA. Biological effects of low-dose ionizing radiation exposure on interventional cardiologists. *Occup Med (Chic Ill)*. 2010;60(6):464–9.
 21. SABERI A, SALARI E, MAHMOOD S. Mutation Research / Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis Cytogenetic analysis in lymphocytes from radiation workers exposed to low level of ionizing radiation in radiotherapy , CT-scan and angiocardiology units. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen [Internet]*. 2013;750(1–2):92–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrgentox.2012.10.001>
 22. MAFFEI F, ANGELINI S, FORTI GC, VIOLANTE FS, LODI V, MATTIOLI S, et al. Spectrum of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of hospital workers occupationally exposed to low doses of ionizing radiation. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen*. 2004;547(1–2):91–9.
 23. KAŠUBA V, ROZGAJ R, JAZBEC A. Chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of Croatian hospital staff occupationally exposed to low levels of ionising radiation. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2008;59(4):251–9.
 24. QIAN QZ, CAO XK, SHEN FH, WANG Q. Effects of ionising radiation on micronucleus formation and chromosomal aberrations in Chinese radiation workers. *Radiat Prot Dosemetry*. 2016;168(2):197–203.
 25. MILACIC S. Frequency of chromosomal lesions and damaged lymphocytes of workers occupationally exposed to X rays. *Health Phys*. 2005;88(4):334–9.
 26. UNSCEAR. United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR 2000). Vol. 79, *Health Phys*. 2000. 314 p.



Reemplazo valvular tricuspídeo: prótesis mecánica versus prótesis biológica. Trabajo observacional-descriptivo

Cecilia Muñoz*, Juan Contreras**, Pedro Becker, Rodrigo González, Ricardo Zalaquett.

Sección de Cirugía Cardíaca, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

*Actualmente, en Hospital del Tórax, Santiago.

**Actualmente, en Hospital Regional de Temuco.

Financiamiento: Ninguno.

Recibido el 30 de noviembre 2018 / Aceptado el 4 de abril 2020

Rev Chil Cardiol 2020; 39: 16-23

Antecedentes: El reemplazo protésico de la válvula tricúspide es un procedimiento infrecuente, con elevada mortalidad y morbilidad operatoria, independientemente de la etiología de la insuficiencia tricuspídea. Persiste aún una discusión respecto al tipo de prótesis a utilizar, mecánica o biológica.

Objetivo: Analizar nuestros resultados perioperatorios y alejados en el reemplazo valvular tricuspídeo, comparando ambos tipos de prótesis.

Método: Revisión de la Base de Datos de nuestro Servicio de Cirugía Cardiovascular para el periodo enero 1991 – diciembre 2017. Identificados los pacientes con reemplazo valvular tricuspídeo (RVT); se revisaron los protocolos operatorios y los ecocardiogramas. La supervivencia se certificó a través del Registro Civil e Identificación de Chile.

Resultados: Se identificaron 83 pacientes con RVT (76% mujeres), los que representaron el 0,7% del total de las cirugías con circulación extracorpórea y el 2,1% de las cirugías valvulares para el periodo en estudio. La edad promedio fue $49 \pm 16,5$ años. Cuarenta y nueve casos (59%) correspondieron a reoperaciones y otros 49 tuvieron un procedimiento

asociado. En 40 pacientes (48%) se utilizó una prótesis mecánica y en 43 (52%) una biológica. La mortalidad operatoria global fue 9,6% (8 pacientes, 4 con una prótesis mecánica y 4 con una biológica). El seguimiento se completó en el 100%, con un promedio de 7,1 años. Veintiocho pacientes fallecieron durante el seguimiento; la principal causa fue insuficiencia cardíaca. Así, la supervivencia a 5 años fue $70,3 \pm 5,3\%$ y a 10 años $58 \pm 6,3\%$, sin diferencia significativa entre ambos tipos de prótesis. Siete pacientes se reoperaron durante el seguimiento (5 casos con prótesis biológica y 2 mecánica).

Conclusión: El RVT continúa siendo un procedimiento infrecuente, con mayor incidencia en mujeres, en la quinta década de la vida. La mayoría de los pacientes presentaba comorbilidad y había tenido cirugía cardiovascular previa. La mitad de estos recibió una prótesis mecánica y la otra, biológica. No hubo diferencias significativas entre ambos tipos de prótesis en cuanto a mortalidad operatoria, supervivencia alejada o reoperación.

Palabras Claves. Válvula tricúspide; insuficiencia tricuspídea; reemplazo valvular tricuspídeo.

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



Tricuspid valve replacement: comparison of biological versus mechanical valve: a descriptive observational study

Background: Tricuspid valve replacement (TVR) is an uncommon surgical procedure, associated with high mortality and morbidity. The use of biological or mechanical prostheses in TVR has advantages and disadvantages and, therefore, there persists a debate regarding the choice of one or other type of prostheses.

Aim: To analyze our operative and long-term surgical results, comparing both types of prosthetic valves.

Methods: The Data Base of the Cardiovascular Surgery Service was reviewed for the period between January 1991 and December 2017. 83 patients with TVR were identified, the operative notes and echocardiogram reports were analyzed. Survival was obtained from the Chilean Civil Identification Service.

Results: 83 patients (76% women) had TVR. They represented 0.7% of the total cases operated on with extracorporeal circulation and 2.1% of all valve disease cases, for the study period. Mean age was 49 ± 16.5 years. 49 cases (59%) were reoperations and another 49 had an associated procedure.

In 40 patients (48%) a mechanical prosthesis was used and in 43 (52%) a biological one was implanted. Operative mortality rate was 9.6% (8 patients, had a mechanical valve and the other 8, a biological one). Follow-up was 100% completed, with an average of 7.1 years. 28 patients died during follow-up; the main cause of death was heart failure. Five-year survival rate was $70.3 \pm 5.3\%$ and at 10 years it was $58 \pm 6.3\%$, without significant difference the type of prostheses. Seven patients were re-operated during follow-up (5 cases corresponded to a biological prostheses and 2 to a mechanical one).

Conclusion: TVR is still an infrequent surgical procedure, more commonly performed in women, on the fifth decade of life. Most patients presented comorbidities and had a previous cardiovascular surgical operation. Half of them received a mechanical prosthesis and half a biological one. There was no significant difference between both types of prostheses related to surgical mortality, long-term survival or reoperation.

Keywords: Tricuspid valve. Tricuspid valve replacement. Tricuspid insufficiency.



Introducción:

La Insuficiencia Tricuspídea (IT) “leve” es un hallazgo frecuente en pacientes en quienes se efectúa un estudio ecocardiográfico, sin consecuencias fisiopatológicas para ellos. Por otra parte, la IT significativa es, en la mayoría de los casos (aproximadamente 80%) “funcional”, por dilatación del anillo tricuspídeo y tracción de los velos, por remodelamiento del ventrículo derecho y esto, a su vez, por sobrecarga de presión y/o volumen, secundarias a patología cardíaca izquierda. La IT “primaria” o “valvular”, aunque más infrecuente, es casi siempre significativa o importante, siendo las etiologías más frecuentes la enfermedad reumática, la degeneración mixomatosa, la enfermedad de Ebstein, carcinoide, actínica, la presencia de electrodos de marcapaso o de desfibrilación, entre otras^{1,2}.

Si bien la indicación de anuloplastia tricuspídea con anillo protésico concomitante está en la actualidad bien definida para pacientes con insuficiencia tricuspídea funcional, que se operan primariamente por patología valvular izquierda, no lo es así para la IT primaria o para los casos de reoperación por IT funcional severa, asociada a distintos grados de insuficiencia cardíaca derecha, en pacientes previamente operados por patología valvular aórtica o mitral, en los que el reemplazo tricuspídeo debe ser también considerado³⁻⁶. En estos casos hay, además, controversia respecto del tipo de prótesis a utilizar. Las Guías Clínicas AHA/ACC 2014 recomiendan individualizar esta elección en la forma habitual, considerando los riesgos de trombosis y anticoagulación de las prótesis mecánicas y la durabilidad limitada de las prótesis biológicas¹.

En este trabajo, observacional y descriptivo, analizamos nuestros resultados perioperatorios y alejados en pacientes sometidos a Reemplazo Valvular Tricuspídeo (RVT) en el Servicio de Cirugía Cardiovascular, comparando ambos tipos de prótesis en cuanto a sexo y edad, etiología y comorbilidad, mortalidad operatoria y alejada y reoperación.

Método:

Para la identificación de los pacientes se revisó la base de datos del Servicio de Cirugía Cardiovascular, para el período comprendido entre enero 1991 y diciembre 2017. Identificados los pacientes con RVT, se revisaron los protocolos operatorios y los informes ecocardiográficos disponibles. La supervivencia alejada se certificó a través del Registro Civil e Identificación de Chile. Se incluyeron todos los pacientes operados en forma consecutiva en el período mencionado.

Se determinaron variables demográficas e incidencia de RVT, comorbilidad, cirugía previa, etiología y procedimientos quirúrgicos asociados para todo el grupo y luego se determinó el tipo de prótesis utilizado, comparando entre éstas, sexo y edad de los pacientes, mortalidad operatoria y supervivencia y reoperación en el seguimiento alejado.

Análisis estadístico. Las variables categóricas se expresan en porcentaje y las variables numéricas en promedio y margen. La significación estadística se evaluó mediante prueba t de Student para muestras no pareadas en el caso de variables continuas y prueba de Chi cuadrado para comparaciones de frecuencias. Las curvas de supervivencias se construyeron por medio del método de Kaplan-Meier. Un valor alfa de 5% fue definido a priori para determinar diferencias estadísticas significativas. Se usó el paquete estadístico SPSS en su versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

Por tratarse de un estudio de revisión, sin interacción con los pacientes, con anonimización de información, y de acuerdo con el Comité Ético Científico institucional, no se requirió de consentimiento informado.

Resultados:

Pacientes. Se identificaron 83 pacientes con RVT para el período en estudio, 63 (76%) eran mujeres. La edad promedio fue 49±16,5 años (margen: 16 a 82 años). En este período (enero 1991 a diciembre 2017) se efectuaron un total de 11.262 cirugías cardíacas con circulación extracorpórea, en pacientes mayores de 15 años. De estas, 3.901 (35%) correspondieron a cirugías valvulares y, de estas, 695 (18%) tuvieron un procedimiento quirúrgico sobre la válvula tricúspide. A su vez, de estos últimos 613 (88%) correspondieron a anuloplastias tricuspídeas y 83 (12%) a reemplazo tricuspídeo. En todos estos últimos, la indicación operatoria fue una insuficiencia tricuspídea ecocardiográficamente severa, asociada a síntomas y signos de insuficiencia cardíaca derecha, de intensidad variable.

En otros términos, estos 83 casos de RVT correspondieron al 0,7% del total de las cirugías con circulación extracorpórea y al 2,1 % del total de las cirugías valvulares en el período en estudio.

Comorbilidad. Cuarenta y cinco pacientes (54%) estaban en arritmia completa por fibrilación auricular, 21% eran hipertensos y 16% tenía antecedentes de un accidente cerebrovascular. (Tabla 1).



Tabla 1: Morbilidad preoperatoria asociada al reemplazo tricuspídeo

Morbilidad asociada	n	%
Fibrilación Auricular permanente	45	54,2
Hipertensión Arterial	17	20,5
Accidente Cerebro Vascular	13	15,7
Hipertensión pulmonar	13	15,7
Diabetes Mellitus	8	9,6
Cardiopatía coronaria	6	7,2
Insuficiencia Renal crónica (diálisis)	5	6,0

Cirugía previa. Cuarenta y nueve pacientes (59%) habían tenido una cirugía cardiovascular previa; de estos, 8 habían tenido 2 cirugías previas y uno,³. Las cirugías más frecuentes fueron el reemplazo mitral (45%) y la comisurotomía mitral (33%). Doce pacientes (25%) habían tenido una anuloplastia tricuspídea previa. (Tabla 2).

Tabla 2: Procedimientos quirúrgicos realizados previamente al reemplazo tricuspídeo.

Procedimiento	n (%)
Reemplazo valvular mitral	22 (45)
Comisurotomía mitral	16 (33)
Anuloplastia tricúspide	12 (24,5)
De Vega	7
Con anillo	5
Reparación patología congénita	7 (14)
Reemplazo valvular aórtico	6 (12)
Reparación malformación de Ebstein	2 (4)
Resección Mixoma	1 (2)

Etiología. La secuela reumática, la dilatación del anillo tricuspídeo secundaria a valvulopatía izquierda y la Enfermedad de Ebstein, fueron las etiologías más frecuentes (Tabla 3).

Procedimientos asociados. Cuarenta y nueve pacientes (59%) tuvieron al menos un procedimiento cardi quirúrgico asociado. Los más frecuentes fueron el reemplazo mitral en 27 casos, y el implante de electrodos de marcapaso epicárdico, en 31 (Tabla 4).

Tipo de prótesis. En 40 pacientes (48%) se utilizó una

Tabla 3: Etiología de la valvulopatía tricuspídea.

Etiología	n	%
Reumática	20	24
Dilatación anillo 2° patología izquierda	16	19
Malformación de Ebstein	14	17
Endocarditis Infecciosa	8	9,6
Congénita no Ebstein	6	7,2
Carcinoide	5	6
Disfunción prótesis tricúspide	4	4,8
Otras	10	12
Total	83	100

Tabla 4: Procedimientos quirúrgicos asociados al reemplazo valvular tricúspide, en 49 pacientes.

Procedimiento	n
Reemplazo Valvular Mitral	27
Implante Electrodo epicárdico	31
Cierre defectos (CIA/CIV)	6
Reemplazo valvular aórtico	7
Reemplazo valvular pulmonar	4
Revascularización miocárdica	3
Plastia válvula mitral	3
Pericardiectomía	2
Plastia válvula aórtica	1
Resección mixoma	1
Cirugía de arritmias (ablación)	3
TOTAL PROCEDIMIENTOS	88

prótesis mecánica (St. Jude en 35, Starr-Edwards en 3 y Carbomedic en 2) y en 43 pacientes (52%) una prótesis biológica (Carpentier-Edwards en 41 y St. Jude Epic en 2). En la mayoría de los pacientes con enfermedad reumática se utilizó una prótesis mecánica; por el contrario, en la mayoría de los pacientes con Enfermedad de Ebstein el RVT se efectuó con una prótesis biológica (Tabla 5). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tipo de prótesis utilizada en cuanto a sexo, pero sí en relación con la edad de los pacientes, puesto



Tabla 5: Tipo de prótesis utilizada para Reemplazo Valvular Tricúspideo según etiología.

Etiología	Biológica	Mecánica
Reumática	3	17
Dilatación anillo 2° patología izquierda	6	10
Malformación de Ebstein	12	2
Endocarditis Infecciosa	6	2
Congénita no Ebstein	4	2
Carcinoide	1	4
Disfunción prótesis tricúspide	4	0
Otras	7	3
Total	43	40

Tabla 6: Sexo y edad de Reemplazo valvular tricúspideo según tipo de prótesis utilizada.

	Biológicas	Mecánicas	p
Sexo			0,206
Femenino	30 (70%)	33 (82,5%)	
Masculino	13 (30%)	7 (17,5%)	
Edad	44,1 ± 17,4	53,4 ± 14,3	0,01

que en los pacientes más jóvenes las prótesis biológicas se utilizaron más frecuentemente (Tabla 6).

El tamaño protésico promedio de las prótesis de St. Jude fue $30,2 \pm 2,1$ y la mediana 31; para las prótesis de Carpentier-Edwards el tamaño promedio fue $30,1 \pm 1,8$ y la mediana 31.

Mortalidad operatoria. La mortalidad operatoria (30 días) fue 9,6% (8 pacientes). La mitad recibió una prótesis mecánica y la otra una prótesis biológica (NS).

Seguimiento alejado. El seguimiento se cerró en diciembre 2018 y se completó en el 100% de los casos, con un promedio de 7,1 años (1 a 24 años). Veintiocho pacientes (37%) fallecieron durante el periodo de seguimiento; 16 habían tenido un RVT con prótesis mecánica y 12 con prótesis biológica. Las causas de muerte fueron insuficiencia cardíaca en 16 pacientes, infecciosa en 5, cáncer en 3, hemorrágica en 3 e insuficiencia renal en 1 paciente. Así, la supervivencia a 5 años fue $70,3\% \pm 5,3\%$ y a 10 años $58,0\% \pm 6,3\%$ (Figura 1). No hubo diferencia significativa en la supervivencia alejada entre ambos tipos de

Figura 1: Supervivencia global de pacientes sometidos a reemplazo valvular tricúspideo.

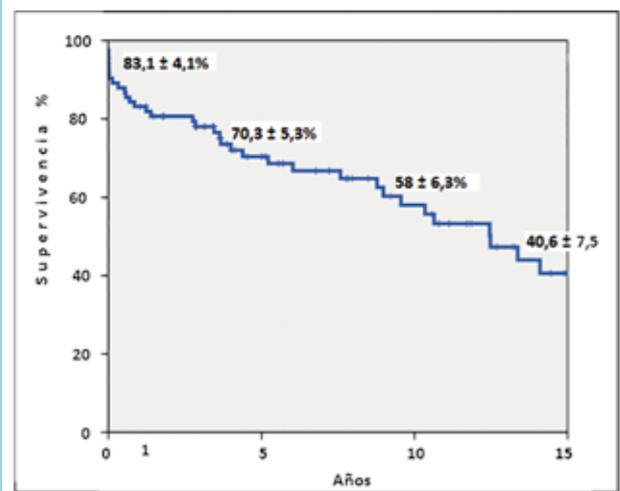
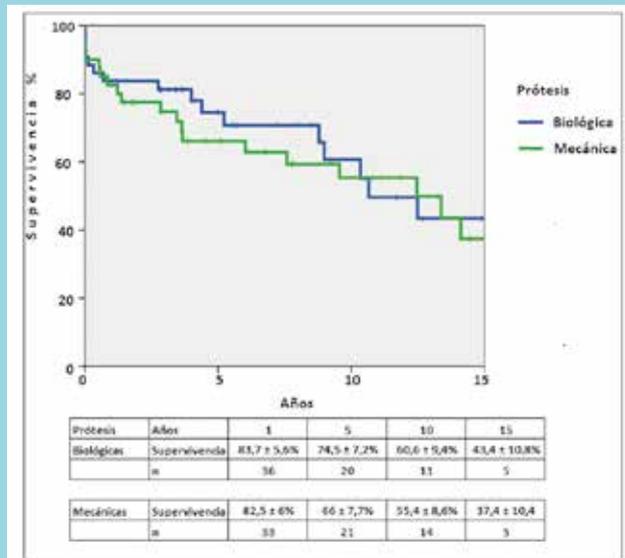


Figura 2: Supervivencia según tipo de prótesis utilizada en pacientes sometidos a reemplazo valvular tricúspideo.



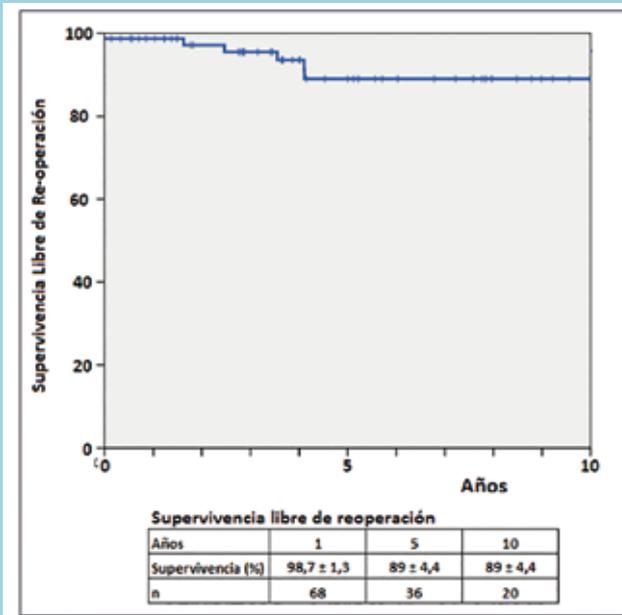
p= NS

prótesis (Figura 2).

Reoperación. Siete pacientes (9,3%) se reoperaron en nuestra institución durante el seguimiento. Cinco casos correspondieron a prótesis biológica y 2 a prótesis mecánica. La indicación fue una disfunción estructural en los 5 casos de prótesis biológica; en los 2 casos de prótesis mecánica reoperados, la causa fue una endocarditis en uno y una trombosis en el otro. La supervivencia libre de reoperación, fue de 20,4 años (IC95%: 17,8 –



Figura 3: Supervivencia libre de reoperación de pacientes sometidos a reemplazo valvular tricuspídeo.



23,0), sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos tipos de prótesis (Figura 3).

Discusión.

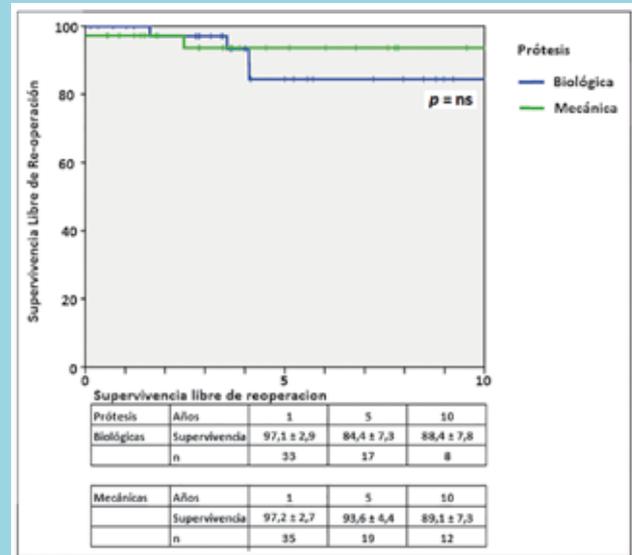
La cirugía sobre la válvula tricúspide siempre ha sido un gran desafío.

Se efectúa infrecuentemente por la mayoría de los cirujanos cardiacos, siendo mucho más frecuente la anuloplastia tricuspídea¹⁻⁶. Solo ocasionalmente una IT muy severa, ya sea funcional u orgánica, es tratada con un RVT. Por lo mismo, el tipo de prótesis a utilizar ha sido y es motivo de controversia, originada en la menor durabilidad de las prótesis biológicas versus las complicaciones relacionadas a la anticoagulación requerida por las prótesis mecánicas^{1,3-5,7-9}.

En general, el RVT representa, en la mayoría de las series, menos del 2% de toda la cirugía valvular; en nuestro caso, en el período analizado el RVT representó el 2,1% de toda la cirugía valvular y el 0,7% de toda la cirugía con circulación extracorpórea. Al igual que en nuestra experiencia, la mayoría de los pacientes son adultos jóvenes, de edad promedio alrededor de 50 años y la mayoría mujeres; en nuestra experiencia estas representaron el 76% de los casos⁹.

Un porcentaje importante de los pacientes que requieren RVT presentan, como en nuestra serie, comorbilidad y

Figura 4: Supervivencia libre de reoperación según tipo de prótesis.



en la mayoría de los casos, 59% en nuestra experiencia, han tenido una cirugía previa, lo que incrementa el riesgo operatorio⁷⁻⁹. Así, la mortalidad operatoria, reportada en distintas series, es entre 12% a 26%, comparándose favorablemente nuestra mortalidad operatoria de 9,6%.⁷⁻¹¹. Igualmente, como en otras series, no hubo diferencias significativas entre ambos tipos de prótesis, ya que de los 8 pacientes que fallecieron en el periodo perioperatorio, 4 recibieron una prótesis biológica y los otros 4 una prótesis mecánica⁷⁻¹¹. Una causa importante de mortalidad operatoria es la reoperación valvular tricuspídea^{10,11}, la que fluctúa entre 10% y 25% en las distintas series (bastante menor a nuestra experiencia) Ello ha significado que, ante cualquier grado de insuficiencia tricuspídea, es frecuente efectuar una anuloplastia tricuspídea complementaria. En los casos de cirugía valvular izquierda primaria, ante cualquier grado de IT con dilatación del anillo se procede a la anuloplastia de la válvula. Así, de acuerdo con las últimas guías clínicas AHA/ACC, ésta debe efectuarse si ecocardiográficamente el diámetro diastólico del anillo tricuspídeo es ≥ 40 mm o ≥ 70 mm en una medición intraoperatoria directa. (Es necesario consignar, sí, que esta recomendación se basa en un solo estudio de Dreyfus et al. publicado en 2005)^{1,12}.

Por otra parte, la mayoría de nuestros pacientes requirieron, como en casi todas las series publicadas, un procedimiento cardioquirúrgico asociado, siendo los más frecuentes el reemplazo mitral y el implante de electro-



dos de marcapaso epicárdico. Esto último, en la mayoría de los casos, como procedimiento asociado profiláctico ante un eventual requerimiento posterior de marcapaso definitivo, cuyo implante intracavitario sería imposible en caso de prótesis mecánica y desaconsejable en caso de prótesis biológica⁷⁻¹¹.

Aunque en las guías clínicas AHA/ACC 2014 se recomienda que la elección entre un tipo de prótesis u otra debe individualizarse de acuerdo con la “negociación” habitual entre las complicaciones trombo hemorrágicas de las prótesis mecánicas versus la menor durabilidad de la prótesis biológica. Los metaanálisis no han demostrado diferencias significativas en cuanto a supervivencia entre ambos tipos de prótesis en el RVT. La tendencia reciente en la mayoría de los centros, pero no en todos, era preferir las prótesis biológicas por sobre las mecánicas basado en el hecho de que el supuesto menor estrés al que son sometidas las prótesis de tejido en las cavidades derechas contribuiría a su mayor durabilidad, incluso en pacientes jóvenes. Si bien esto es difícil de probar, es un hecho empírico y en nuestra serie la supervivencia libre de reoperación en pacientes con prótesis biológica no fue inferior a la de aquellos con prótesis mecánicas, aun siendo más jóvenes. Por otra parte, las mismas razones se han esgrimido para un supuesto mayor riesgo de trombosis de las prótesis mecánicas en posición tricuspídea, dado los flujos más lentos trans protésicos^{1,3,7-11}. Si bien esto último podría ser cierto con los modelos antiguos de prótesis mecánicas, no lo ha sido con la prótesis de St. Jude con tratamiento anticoagulante moderno, basado en INR y asociado a aspirina en dosis. Además, es conveniente hacer todo el esfuerzo posible por utilizar prótesis de gran tamaño, como ocurrió en esta experiencia. Ello contribuye a no tener un gradiente transvalvular elevado que puede originar no solo ectasia venosa, sino, además, un aumento de la presión venosa central lo que puede ser causa de una persistencia de insuficiencia cardíaca derecha^{8,9,13,14}.

En nuestra serie, prácticamente la mitad de los pacientes recibió una prótesis biológica y la otra, una prótesis mecánica de Carpentier-Edwards en el primer caso, y de Saint Jude, en el segundo. No hubo diferencias en el tipo de prótesis utilizada en cuanto a sexo, pero sí en cuanto a la edad de los pacientes, recibiendo los más jóvenes (promedio de edad $44 \pm 17,4$ años) con mayor frecuencia una prótesis biológica. Ello puede explicarse por el número de pacientes con enfermedad de Ebstein y a preferencias individuales de los cirujanos en estos casos.

La supervivencia alejada del RVT ha sido, en general, poco satisfactoria, reportándose cifras entre 33% a 68%, a 10 años, sin diferencias significativas entre ambos tipos de prótesis, lo que corrobora nuestro propio estudio, en el que la mortalidad a 10 años, independientemente del tipo de prótesis, fue $58,0 \pm 6,3\%$. Igualmente, la principal causa de muerte es insuficiencia cardíaca. Una explicación para esto es que los pacientes con IT severa han sido históricamente operados muy tardíamente en el curso natural de la enfermedad, una vez que estos se han hecho sintomáticos, con signos de falla cardíaca derecha e hipertensión pulmonar^{3,7-11}.

En el seguimiento alejado 7 pacientes (9,3%) requirieron una reoperación tricuspídea, cifra similar a los pocos estudios que reportan este evento^{3,7-11}. Esto se tradujo en una probabilidad promedio de estar vivo libre de reoperación de 20,4 años. Si bien 5 de estos 7 casos correspondieron a prótesis biológicas, esta diferencia no alcanzó significancia estadística. Esta baja incidencia de reoperación, menor a la que se podría esperar puede explicarse, al menos en parte, por la elevada mortalidad durante el seguimiento ya que al término de este, solo el 53% de los pacientes estaban vivos y, por lo tanto, expuestos a necesitar una reoperación. Si bien solo se registró un paciente con prótesis mecánica que requirió reoperación por trombosis de prótesis, y no se identificó ningún paciente con prótesis tratado con trombosis. Por otra parte, la presencia de una prótesis biológica no es sinónimo de ausencia de tratamiento anticoagulante, ya que un porcentaje importante de los pacientes portadores de estas requieren anticoagulación por otras razones, como fibrilación auricular, trombos auriculares o presencia de prótesis mecánicas izquierdas. Por lo mismo, la incidencia de complicaciones tromboembólicas o hemorrágicas es similar en ambos tipos de prótesis, en diferentes estudios⁷⁻¹¹.

En conclusión, en nuestra experiencia, al igual que en la mayoría de las series, el RVT es infrecuente, con mayor incidencia en mujeres, en la quinta década de vida. La mayoría de los pacientes presentan comorbilidad tienen cirugía cardiovascular previa, a pesar de lo cual la mortalidad operatoria fue menor a la reportada. La mitad de estos recibió una prótesis mecánica y la otra una biológica y no hubo diferencias significativas entre ambos tipos en cuanto a mortalidad operatoria, supervivencia alejada o reoperación. De aquí que, en nuestra opinión, la recomendación de las Guías Clínicas AHA/ACC es válida, en cuanto a seleccionar el tipo de prótesis considerando los riesgos de trombosis y anticoagulación.



Limitaciones del estudio. Como en prácticamente todas las series publicadas, nuestro estudio corresponde a un análisis retrospectivo y, por lo tanto, adolece de todas las limitaciones propias de este tipo de estudio, incluyendo la heterogeneidad de los pacientes. Sin embargo, representa la realidad de un centro cardioquirúrgico nacional en los últimos 25 años y sus resultados son concordantes con los trabajos relacionados más recientemente publicados. Del mismo modo, dadas las características propias de la enfermedad y su tratamiento quirúrgico, un estudio prospectivo, randomizado y

ciego resulta prácticamente imposible.

Una limitante particular, es que este estudio solo pudo identificar a los pacientes que fueron reoperados durante el seguimiento en nuestra institución.

Agradecimientos:

Agradecemos a los Dres. Cristian Baeza, Manuel Irrázaval, Gustavo Maturana, Sergio Morán, Miguel Navarro y Gabriel Olivares, quienes operaron a algunos de los pacientes incluidos en este estudio.

Referencias

1. NISHIMURA RA, OTTO CM, BONOW RO, CARABELLO BA, ERWIN JP, GUYTON RA, et al. 2014 AHA/ACC Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 2014;129:e521-e643.
2. NATH J, FOSTER E, HEIDENREICH PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:405-9.
3. VASSILEVA CM, SHABOSKY J, BOLEY T, et al. Tricuspid valve surgery: the past 10 years from the Nationwide Inpatient Sample (NIS) database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:1043-9.
4. ROGERS JH, BOLLING SF. The tricuspid valve: current perspective and evolving management of tricuspid regurgitation. *Circulation* 2009;119:2718-25.
5. CURI P, MORÁN S, CÓRDOVA S, ZALAQUETT R, CHAMORRO G, IRARRAZAVAL M, BECKER P, ARRETZ C. Tratamiento quirúrgico de la insuficiencia tricúspide funcional: Análisis de dos técnicas de valvuloplastia. *Rev Chil Cardiol* 2004;23:353-362.
6. BAHAMONDES JC, GODOY R, SILVA A, DÍAZ A, PEÑA M. Reparación de la insuficiencia tricuspídea: resultados a largo plazo en 114 pacientes. *Rev Chil Cardiol* 2018;37:85-92.
7. KUNADIAN B, VIJAYALAKSHMI K, BALASUBRAMANIAN S, et al. Should the tricuspid valve be replaced with a mechanical or biological valve? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:551-7.
8. ALTAANI HA, JABER S. Tricuspid valve replacement, mechanical vs. biological valve, which is better? *Int Cardiovasc Res j* 2013;7:71-4.
9. SONGUR CM, SIMSEK E, OZEN A, et al. Long term results comparing mechanical and biological prostheses in the tricuspid position. Which valve types are better – mechanical or biological prostheses? *Heart, Lung and Circulation* 2014;1615:1-4.
10. RIZZOLI G, VENDRAMIN I, NESSERIS G, et al. Biological or mechanical prostheses in tricuspid position? A meta-analysis of intra-institutional results. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1607-14.
11. FILSOUFI F, ANYANWU AC, SALZBERG SP, et al. Long-term outcomes of tricuspid valve replacement in the current era. *Ann Thorac Surg* 2005;80:845-50.
12. DREYFUS GD, CORBI PJ, CHAN KM, et al. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: Which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg* 2005;79:127-32.
13. SING AK, CHRISTIAN FD, WILLIAMS DO, et al. Follow-up assessment of the St. Jude Medical prosthetic valve in the tricuspid position: clinical and hemodynamic results. *Ann Thorac Surg* 1984;37:324-7.
14. SUNG K, PARK PW, PARK K-H, et al. Is tricuspid valve replacement a catastrophic operation? *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2009;36:825-9.



Remodelado cardíaco en el modelo preclínico de falla cardíaca isquémica experimental por dislipidemia en el ratón SR-B1 KO/ApoER6 1h/h

Alejandra Lonis¹, Jackeline Moya¹, Jorge E Jalil¹, Maria Paz Ocaranza¹,
Attilio Rigotti², Luigi Gabrielli¹

División de Enfermedades Cardiovasculares¹ y
Departamento de Nutrición y Diabetes², Escuela de Medicina
P. Universidad Católica de Chile.

Financiamiento: Fondecyt 1161739

Recibido el 16 de abril 2020 / Aceptado el 17 de abril 2020

Rev Chil Cardiol 2020; 39: 24-33

Introducción: Los ratones SR-B1 KO/ApoER6 1h/h que son alimentados con una dieta rica en grasas saturadas, desarrollan enfermedad coronaria aterosclerótica severa, complicaciones isquémicas e insuficiencia cardíaca, con alta mortalidad. Los estudios con este modelo se han enfocado fundamentalmente en la enfermedad coronaria y menos en el remodelado cardíaco. El objetivo del trabajo ha sido caracterizar el remodelado miocárdico, evaluar la evolución temporal de la función ventricular izquierda y la sobrevida asociada a enfermedad cardíaca por ateromatosis.

Método: Ratones homocigotos SR-B1 KO/ApoER6 1h/h fueron alimentados por 8 semanas con dieta aterogénica o dieta normal y se comparó la sobrevida en ambos grupos. A las 4 semanas se realizó un ecocardiograma bidimensional. En los ratones eutanasiados se evaluó en la pared cardíaca fibrosis miocárdica y tamaño de los cardiomiocitos por morfometría, apoptosis con técnica de TUNEL e infiltración por células inflamatorias mononucleares (ED1) por inmunohistoquímica.

Resultados: En el grupo que recibió dieta aterogénica la sobrevida se redujo en 46,7% ($p < 0.001$), debido a muerte súbita y a falla cardíaca progresiva. En

este grupo, a las 4 semanas se observó dilatación de cavidades izquierdas y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en comparación con el grupo control ($79,3 \pm 1,3\%$ vs $66 \pm 3,7\%$, $p < 0,01$). También se observó aumento de la masa cardíaca relativa de 2.1 veces ($p < 0,001$) y del peso pulmonar relativo en 80% ($p < 0,001$), sin cambios en las dimensiones de los cardiomiocitos. En el miocardio de los ratones que recibieron dieta aterogénica hubo un aumento de la fibrosis cardíaca de 7.9 veces ($p < 0.01$) y del número de cardiomiocitos apoptóticos en 55.9 veces ($p < 0.01$), junto a un aumento del número de células inflamatorias mononucleares ED1.

Conclusiones: En el modelo de falla cardíaca severa de etiología isquémica con alta mortalidad en el ratón homocigoto SR-B1 KO/ApoER6 1h/h sometido a una dieta aterogénica, con falla cardíaca izquierda por disfunción sistólica, el remodelado patológico del miocardio está dado fundamentalmente por apoptosis y fibrosis. También se observa un aumento discreto de macrófagos en la pared cardíaca. Es posible que el edema parietal también pueda ser un mecanismo de remodelado relevante en este modelo.



Cardiac remodeling in experimental cardiac failure induced by hyperlipidemia in mice.

SR-B1 KO/ApoER6 1h/h mice fed a high saturated fat diet develop severe coronary atheromatosis, and cardiac failure with a high mortality rate. Cardiac remodeling under these conditions has not been well studied.

Aim: To evaluate the time course of left ventricular function, cardiac remodeling and survival associated to the administration of an atherogenic diet.

Method: Homozygote SR-B1 KO/ApoER6 1h/h mice received an atherogenic diet for 8 weeks. Mice receiving a normal diet served as controls. Survival rate, myocardial fibrosis, cardiomyocyte size, apoptosis and infiltration by inflammatory or mononuclear cells were compared between groups. A TUNEL technique was used to evaluate apoptosis.

Results: A 46.7% survival reduction compared to controls was observed in the experimental group

($p < 0.01$), due to left ventricular and atrial dilatation associated to a decrease in ejection fraction ($79,3 \pm 1,3\%$ vs $66 \pm 3,7\%$, $p < 0,01$, respectively). Also, an increased cardiac weight, 2.6 times greater was observed in the experimental group, compared to controls. Mice receiving the atherogenic diet showed an 80% increased lung weight. There was no evident change in cardiomyocytes, but there was more (7.9 times) cardiac fibrosis ($p < 0.01$) and 55.9 times more apoptotic cells. ($p < 0.01$), along with a greater number of inflammatory cells and ED1 mononuclear cells

Conclusion: Mice receiving an atherogenic diet develop heart failure and reduced survival rate. This is associated with cardiac remodeling with underlying apoptosis and ventricular wall fibrosis. It is possible that wall edema might contribute to the observed cardiac remodeling.



Introducción:

Un modelo preclínico de falla cardíaca por enfermedad coronaria utilizado en la evaluación de intervenciones que puedan impactar en el desarrollo de falla cardíaca, en sus mecanismos subyacentes y en la mortalidad cardiovascular es el modelo de aterosclerosis experimental en ratones homocigotos que presentan una deficiencia en el receptor SR-BI de HDL y una baja expresión de un gen modificado de apolipoproteína E (ratones SR-BI KO/ApoER6 1h/h o HypoE) y que, además, son alimentados con una dieta rica en grasas saturadas¹⁻⁴. Este modelo se caracteriza por presentar altos niveles de colesterol plasmático, aterosclerosis acelerada difusa, infartos al miocardio, falla cardíaca progresiva y alta mortalidad prematura por muerte súbita, cuando reciben dieta alta en grasas saturadas²⁻⁴.

El modelo se basa en el cruce de ratones knock out deficientes en el receptor SR-BI de HDL (SR-BI KO) con ratones con apolipoproteína E hipomórfica (ApoER61h/h), que expresan niveles reducidos de una isoforma apoE murina semejante a la isoforma apoE4 y presentan hipercolesterolemia inducida por la dieta⁴. Es un modelo de enfermedad coronaria aterosclerótica severa y de complicaciones isquémicas con alta mortalidad^{2,3}, inducido por dieta aterogénica, lo que permite controlar el momento de inicio de la enfermedad, la duración, severidad y posiblemente su regresión⁴. En este modelo se ha observado aterosclerosis severa de la raíz aórtica con disminución del lumen, que puede atenuarse utilizando simultáneamente vitamina E y C como antioxidantes en la dieta, con mejoría de la supervivencia y en marcadores proinflamatorios². En este modelo, la cardiopatía isquémica puede reducirse al disminuir la magnitud de la dieta aterogénica pero también puede acelerarse en condiciones de aislamiento social.⁵

Los reportes respecto a la evolución de la función ventricular izquierda y del remodelado miocárdico iniciales⁴, se caracterizaron por cardiomegalia significativa asociada a infartos múltiples del miocardio, fibrosis miocárdica, hipertrofia cardiomiocitaria, cambios en el segmento ST T del electrocardiograma (infra y supradesnivel), dilatación VI en el fin de sístole, aumento del grosor parietal y disminución de la fracción de acortamiento del VI⁴. Recientemente, se ha observado cardiomegalia con aumento del peso cardíaco aproximadamente 2 veces mayor que en los controles³. Sin embargo, no se ha efectuado en este modelo experimental un análisis más detallado y actualizado del remodelado miocárdico en relación con la función ventri-

cular izquierda y con la mortalidad.

El objetivo del trabajo ha sido evaluar la evolución de la función ventricular izquierda y caracterizar el remodelado miocárdico en este modelo experimental relacionándolo con la supervivencia.

Métodos:

Animales y dieta. El protocolo y sus procedimientos fueron aprobados previamente por el Comité de Ética y Bienestar Animal institucionales. Se utilizaron inicialmente ratones heterocigotos SR-BI KO/ApoER6 1h/h (proporcionados gentilmente por el Dr Attilio Rigotti, Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Pontificia Universidad Católica de Chile). Estos animales fueron cruzados con el fin de generar ratones homocigotos SRBIKO/apoER61h/h (machos y hembras), seleccionados por genotipificación. Los ratones se mantuvieron bajo condiciones controladas de luz, temperatura y humedad y recibieron agua y dieta normales (Chow diet, Prolab RMH3000; PMI feeds INC., St Louis, MO, USA). A las 12 semanas de vida los ratones fueron aleatorizados a uno de los 2 grupos experimentales: un grupo donde se mantuvo la dieta normal habitual (Grupo control) y un grupo que recibió, por 8 semanas, una dieta aterogénica (1,25% colesterol, 15% grasas totales y 0,5% de ácido cólico; 57BB; Test Diet, St Louis, MO, USA) diluida al 60% en dieta normal para inducir enfermedad aterosclerótica^{2,3}.

Sobrevivencia: Se observó la supervivencia de ambos grupos de ratones durante un período de hasta 8 semanas, después de iniciada la dieta aterogénica. Los animales se inspeccionaron diariamente evaluando el estado de salud mediante una pauta de supervisión diaria. El punto final humanitario se basó en un puntaje determinado en base al compromiso del bienestar animal usando como criterios el aspecto del pelaje, aspecto de la marcha espontánea, ingesta de agua y comida, del peso corporal, y actividad espontánea. Los animales que se observaron en mal estado y con puntajes elevados de acuerdo con la pauta de supervisión fueron eutanasiados. La supervivencia se determinó con el método de Kaplan-Meier. **Función ventricular izquierda:** Se efectuó mediante ecocardiografía bidimensional sin sedación farmacológica, con lo que se reducen los posibles riesgos asociados a la sedación y los efectos de los fármacos en la función cardíaca. En forma previa los roedores fueron progresivamente acostumbrados al procedimiento a su



ingreso al protocolo. Los ecocardiogramas se obtuvieron al momento de la aleatorización antes de iniciar la dieta normal o la dieta aterogénica, y después de 4 semanas con la dieta experimental (normal o aterogénica) utilizando un equipo Philips iE33 con un transductor de 2,5 MHz. Las determinaciones fueron realizadas en forma ciega de acuerdo a las recomendaciones de American Society of Echocardiography⁶⁻⁸. Se determinaron dimensiones de fin de sístole y fin de diástole VI, grosores de la pared VI, diámetro de la aurícula izquierda y de la aorta ascendente y se calcularon la fracción de acortamiento y la fracción de eyección del VI, esta última con fórmula de Simpson.

Obtención de tejido cardíaco. El corazón se extrajo rápidamente y se lavó en suero fisiológico. Se cortó un trozo transversal en la mitad del corazón para fijación en formalina e inclusión en Paraplast para cuantificación de hipertrofia cardiomiocitaria, de fibrosis y de apoptosis miocárdica. El miocardio restante se congeló en nitrógeno líquido para determinaciones posteriores. Evaluación de la hipertrofia cardíaca. El grado de hipertrofia cardíaca se evaluó por la masa cardíaca relativa en relación con el peso corporal final y también con relación a la longitud de la tibia.

Para la determinación de hipertrofia cardiomiocitaria se utilizaron cortes transversales de 5 μm de grosor de ventrículo izquierdo (VI) previamente incluidos en paraplast y posteriormente teñidos con Hematoxilina-Eosina^{8,9}. Los cortes se examinaron con microscopía de luz (Nikon eclipse E400) y las imágenes fueron obtenidas con una cámara Nikon DS Fi1 acoplada al microscopio. Se obtuvieron fotos de distintos campos aleatorios usando con aumento 40X, seleccionando los cardiomiocitos íntegros y mejor definidos transversalmente (100 células). Se midió y se registró el área (A, μm^2) y el perímetro (P, μm) de los cardiomiocitos, utilizando el programa Nis-Element^{8,9}

Cuantificación de la fibrosis miocárdica. Cortes transversales de VI de 5 μm de grosor fueron teñidos con picrosirio rojo^{8,9}. Se adquirieron imágenes con una cámara digital acoplada a un microscopio. Con el objetivo 20X se tomaron, aproximadamente, 20 fotos y 30 fotos sucesivas en las zonas subendocárdica (S) y miocárdica (M), respectivamente. Finalmente, se fijó el lente en una zona carente de tejido y se adquirió una foto con el propósito de identificar y eliminar espacios sin tejido dentro de la preparación. Las imá-

genes fueron analizadas con un software diseñado en base al programa Matlab para medición de Colágeno miocárdico^{8,9}. Finalmente, se determinó el promedio de la fracción volumétrica de colágeno total de todas las fotografías captadas por cada corazón (FVCT) y se expresó como porcentaje.

Evaluación de la apoptosis cardíaca. El grado de apoptosis miocárdica se evaluó con la técnica de TUNEL (TdT-mediated -dUtp Nick End Labeling), que determina fragmentación del DNA y se basa en la presencia de cortes en el DNA que se identifican por medio de la terminal deoxinucleotidil transferasa (TdT), una enzima que cataliza la adición de dUTPs, los que son marcados secundariamente, identificándose así las células que han sufrido un daño severo en el DNA. Se utilizaron cortes transversales de 5 μm de grosor de VI, fijados en formalina al 4% e incluidos en Paraplast, con posterior desparafinación, hidratación y tratamiento con EDTA 1mM – Tris 1mM pH 8 para la recuperación antigénica. El análisis con TUNEL se realizó con el kit de detección de muerte celular in situ, POD (Roche). La tinción se evaluó usando un microscopio óptico, donde las células con núcleos TUNEL positivos y con evidencia de marginación de la cromatina en la microscopía se consideraron apoptóticas¹⁰⁻¹². Para calcular el porcentaje de células apoptóticas se contaron 400 células consecutivas en 20 campos secuenciales (40x), contando el número total de núcleos y el número de núcleos apoptóticos¹².

Detección de macrófagos/monocitos (células ED1). Se utilizó inmunotinción de cortes de miocardio de 5 μm de grosor que se desparafinaron. La Inmunotinción se realizó utilizando un anticuerpo monoclonal contra ED-1 (Biorad mouse anti-rat ED1 MCA 341R) y un kit comercial de inmunohistoquímica (ab64264, Abcam) siguiendo el protocolo señalado por el fabricante. Los cortes se contratiñeron con hematoxilina y se montaron con Entellan, un medio de montaje libre de agua. Para la cuantificación de células ED1 en el miocardio usamos una escala semicuantitativa de 1 a 5 que describimos previamente en roedores⁹. De acuerdo con la escala mencionada, 1 = no se observan células; 2 = un nivel bajo de monocitos/macrófagos en el VI; 3 y 4 = un número moderado y grande de monocitos/macrófagos en el VI y 5 = gran número de monocitos/macrófagos en el VI agrupados en sitios donde se observan cicatrices y áreas de fibrosis⁹.



Análisis estadístico. Los datos obtenidos se expresaron como promedio \pm EEM. Los grupos experimentales estuvieron constituidos por 8 y 15 animales, grupo con dieta normal y grupo con dieta aterogénica, respectivamente. Las comparaciones se realizaron con prueba de t de Student para muestras independientes. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados:

Sobrevida. El seguimiento de ambos grupos experimentales fue por un período de 8 semanas desde el inicio de la dieta del protocolo (Grupo control, n inicial = 8 y Grupo con dieta aterogénica, n inicial = 15). En el grupo control ocurrió una muerte de manera accidental llegando todos los demás animales a completar 8 semanas de observación (sobrevida media $55,3 \pm 0,8$ días). En el grupo de animales alimentados con dieta aterogénica, en cambio, se observó una alta mortalidad con supervivencia promedio de $29,5 \pm 1,8$ días (disminución de la supervivencia media en $46,7\%$, $p < 0,001$) (Figura 1). En el grupo que recibió dieta aterogénica 2 ratones fueron eutanasiados por deterioro muy importante del bienestar general por falla cardíaca. La mayoría de los animales alimentados con la dieta aterogénica murió por falla cardíaca progresiva muy rápidamente ($n = 5$) o por muerte súbita ($n = 8$).

Dimensiones y función ventricular izquierda: A las 4 semanas con la dieta experimental. Se evaluó la función

VI por ecocardiografía bidimensional. En los ratones que recibieron dieta aterogénica se observó un aumento significativo de los diámetros de fin de sístole y de fin de diástole del VI (en 17 y 13%, respectivamente) y también del diámetro de la aurícula izquierda y una disminución muy importante de la función sistólica del VI, con caída de 13.3 y 11 unidades porcentuales en la fracción de eyección y de acortamiento del VI, respectivamente (Tabla 1). En este grupo experimental no se observaron modificaciones significativas de los grosores parietales del VI.

Tabla 1. Dimensiones cardíacas y función sistólica VI a las 4 semanas con dieta normal o con dieta aterogénica

	Grupo control con dieta normal (n = 7)	Grupo con Dieta aterogénica (n = 8)
Fracción de Eyección VI (%)	$79,3 \pm 1,3$	$66 \pm 3,7^{**}$
Fracción de Acortamiento VI (%)	$42,0 \pm 1,2$	$30,8 \pm 2,5^{***}$
Diámetro de fin de Sístole VI (mm)	$1,8 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,2^{**}$
Diámetro de fin de Diástole VI (mm)	$3,2 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,2^{**}$
Grosor Pared Septal del VI (mm)	$0,8 \pm 0,03$	$0,8 \pm 0,04$
Grosor Pared Posterior del VI (mm)	$0,8 \pm 0,03$	$0,8 \pm 0,03$
Diámetro aorta ascendente (mm)	$1,53 \pm 0,07$	$1,55 \pm 0,05$
Aurícula Izquierda (mm)	$1,98 \pm 0,06$	$2,69 \pm 0,1^{***}$

Resultados como promedio \pm ES

Símbolos: ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$

Figura 1. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) en los grupos con dieta normal (N inicial = 8 ratones) o con dieta aterogénica (N inicial = 15 ratones).

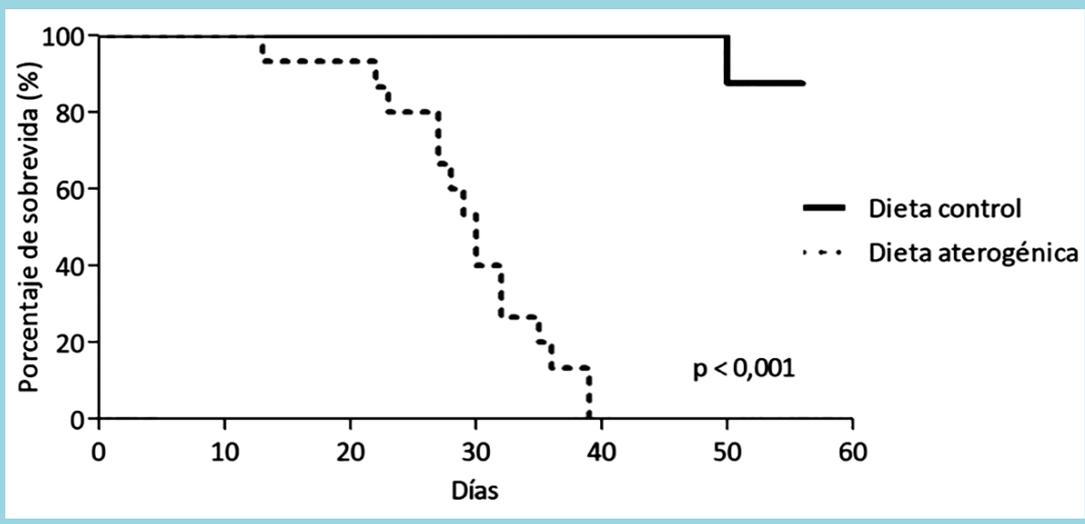




Tabla 2. Hipertrofia cardíaca y aumento de la masa pulmonar relativa en el grupo tratado con dieta aterogénica

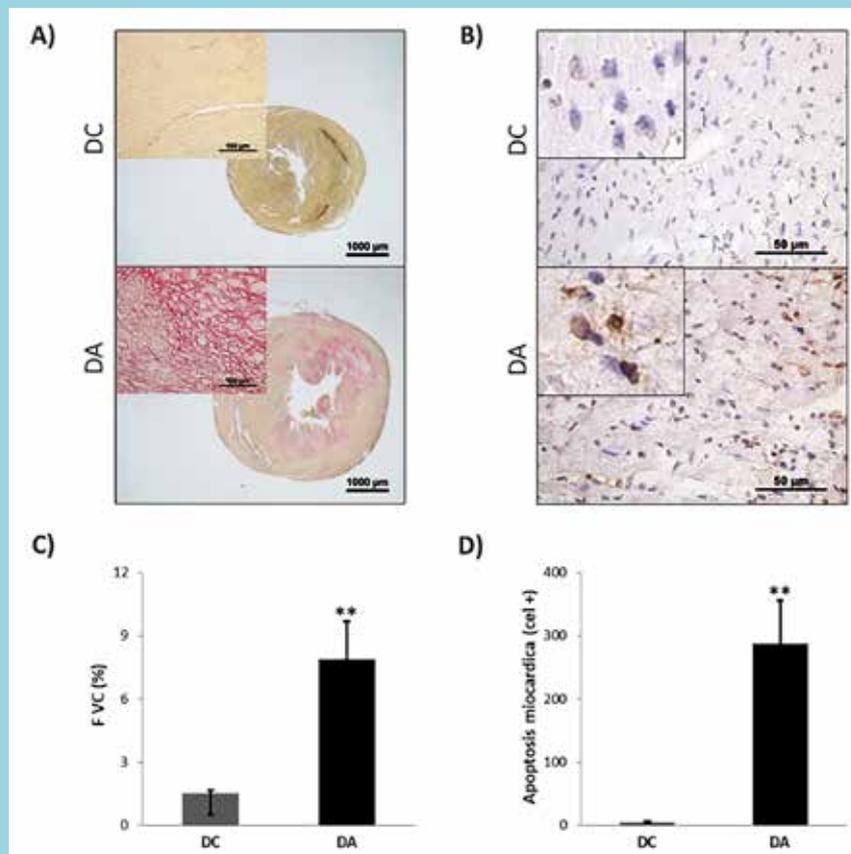
	Grupo control	Grupo con Dieta aterogénica
Peso (gr)	27,3 ± 1,5	22,3 ± 0,7 **
Masa cardíaca relativa/Peso	0,53 ± 0,03	1,13 ± 0,07 ***
Masa pulmonar relativa/Peso	0,78 ± 0,03	1,46 ± 0,08 ***
Longitud de la Tibia (cm)	1,8 ± 0,02	1,6 ± 0,05 **
Masa cardíaca relativa/Long Tibia	8,24 ± 0,81	14,9 ± 1,07 ***
Masa pulmonar relativa/ Long Tibia	12,2 ± 0,81	19,3 ± 0,84 ***

Resultados como promedio ± ES
Símbolos: ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$

Masa cardíaca y masa pulmonar relativa. La Tabla 2 resume el peso, longitud de la tibia, la masa cardíaca relativa (MCR) y la masa pulmonar relativa de los ratones SRB1 KO/ApoER6 1h/h alimentados con dieta normal y con dieta aterogénica. El peso de los ratones en dieta aterogénica fue significativamente menor en comparación a los ratones controles en 18% ($p < 0,01$), y la MCR fue 2.1 veces mayor en este grupo ($p < 0,001$). La masa cardíaca relativa a la longitud de la tibia fue 80% mayor respecto del grupo control ($p < 0,001$). En el grupo de ratones que recibió dieta aterogénica se observó también aumento del peso pulmonar relativo de 58% ($p < 0,001$), muy posiblemente por aumento del agua extravascular pulmonar.

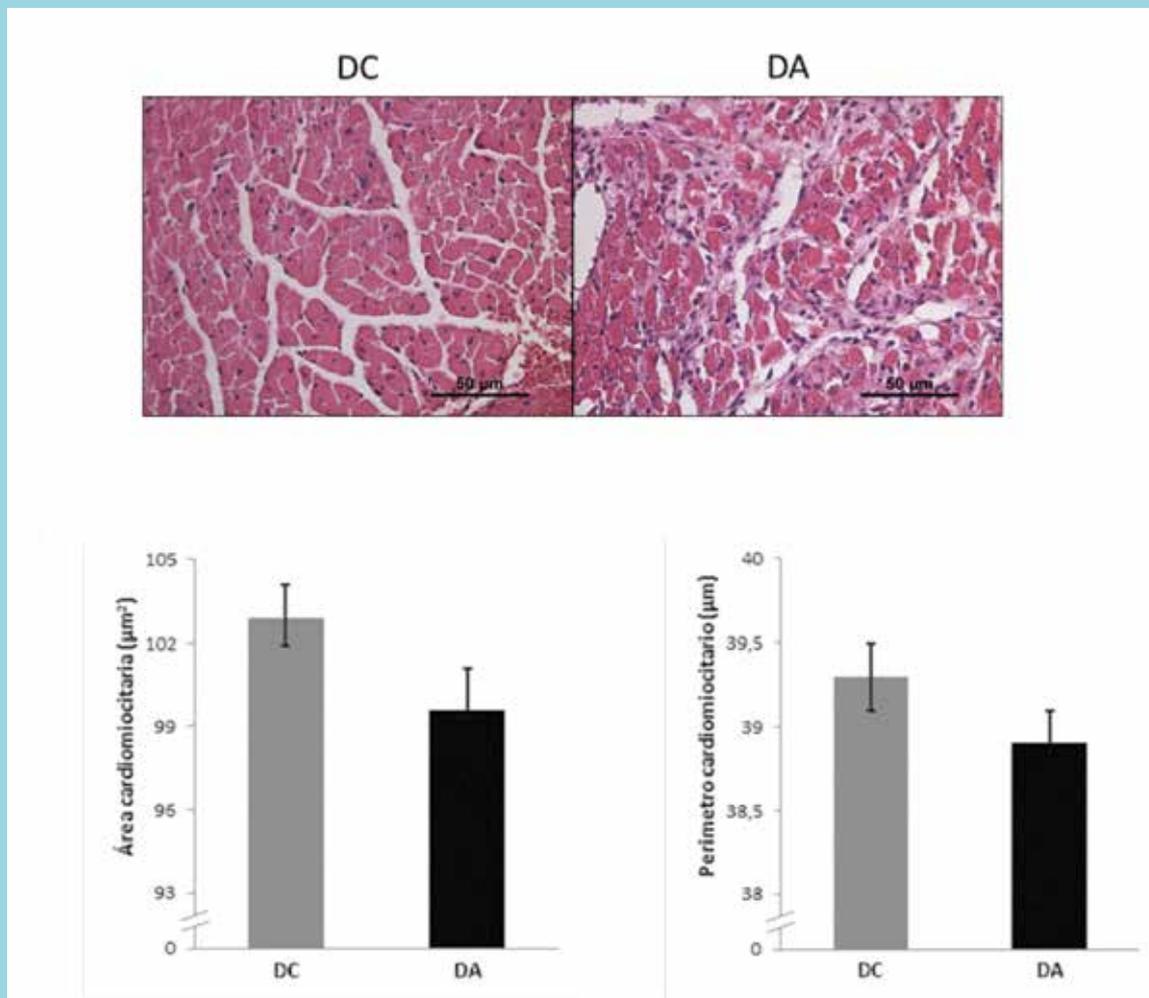
Fibrosis y apoptosis miocárdica. La fracción volumétrica de colágeno miocárdico (FVC) determinada por

Figura 2. Fibrosis y apoptosis miocárdica (en VI) en ratones alimentados con dieta control normal (DC) o con dieta aterogénica (DA)



Fibrosis miocárdica con tinción de Picrosirio Rojo (imágenes representativas en A) y su cuantificación en ambos grupos como fracción volumétrica de colágeno (FVC) miocárdico en gráfico inferior izquierdo en cortes transversales de VI. Apoptosis (imágenes representativas de núcleos túnel-positivos en cardiomiocitos en ambos grupos, B) y Niveles de apoptosis miocárdica en ambos grupos experimentales gráfico inferior izquierdo. Resultados como promedio ± ES. Símbolos ** = $p < 0,01$.

Figura 3. Aspecto del miocardio y de los cardiomiocitos con tinción de hematoxilina-eosina en los ratones alimentados con dieta control normal (DC) o con dieta aterogénica (DA).



Gráficos del área (inferior izquierdo) y perímetro (inferior derecho) de los cardiomiocitos en ambos grupos. Resultados como promedio \pm ES.

morfometría fue significativamente mayor en los ratones que recibieron dieta aterogénica en comparación a los animales alimentados con dieta normal ($7,9 \pm 1,8$ y $1,5 \pm 0,18$ % respectivamente, $p < 0.01$, (Figura 2A). El aumento del colágeno miocárdico se observó tanto en el subendocardio como en el miocardio.

Los ratones que recibieron la dieta aterogénica mostraron un marcado aumento en los niveles de apoptosis miocárdica determinada por TUNEL (Figura 2B) en comparación con los animales alimentados con dieta control ($287,7 \pm 67,5$ vs $5,14 \pm 1,58$ núcleos apoptóticos $p < 0.01$ (Figura 2B).

Área y perímetro de los cardiomiocitos. El aumento observado de la masa cardíaca relativa y de las dimen-

siones del VI, no se acompañó de diferencias en el área ni en el perímetro de los cardiomiocitos en los ratones alimentados con la dieta aterogénica en comparación al grupo control (Figura 3).

Células mononucleares en el miocardio (macrófagos/monocitos, ED1 positivas).

En ambos grupos experimentales se observó un número muy bajo de estas células inflamatorias en el miocardio, aunque 2.9 veces mayor en el grupo que recibió dieta aterogénica (0.3 ± 0.1 vs 0.8 ± 0.3 , $p = 0.053$, $n = 7$ y 6 animales por grupo).

Discusión:

Los hallazgos nuevos en el estudio son a nuestro juicio la marcada apoptosis miocárdica junto a fibrosis y au-



mento leve de los macrófagos en la pared miocárdica. La activación o desencadenamiento de estos mecanismos celulares de remodelado cardíaco patológico, en este modelo de falla cardíaca de etiología isquémica, en el ratón homocigoto SRB1 KO/ApoER6 1h/h, se asoció a dilatación de cavidades cardíacas izquierdas y a disfunción sistólica del VI. En este modelo experimental se desarrolla hipercolesterolemia cuando la alimentación es en base a una dieta aterogénica rica en grasas saturadas, con el subsecuente desarrollo de aterosclerosis coronaria severa²⁻⁴. Los fenómenos fisiopatológicos mencionados se asociaron a la alta mortalidad de causa cardíaca que observamos en el corto plazo en estos roedores.

Observamos ecocardiográficamente, a las 4 semanas con dieta aterogénica, un aumento importante de las dimensiones de fin de sístole y de diástole del VI, evidencia de deterioro contráctil. La consecuente sobrecarga de presión y volumen secundarias en este modelo de infartos múltiples del miocardio es diferente a lo observado en el modelo experimental de infarto secundario a ligadura de una arteria coronaria en roedores, donde la alteración parietal es segmentaria⁸. También se observó gran dilatación auricular izquierda, no cuantificada en estudios previos, secundaria muy probablemente a aumento de la presión de fin de diástole VI, aunque no realizamos mediciones hemodinámicas directas en el presente estudio.

La alta mortalidad en este modelo experimental está dada, en primer lugar, por falla cardíaca progresiva por disminución de la función sistólica con deterioro severo del bienestar animal. En los ratones que recibieron dieta aterogénica observamos aumento del peso de los pulmones por aumento del agua extravascular pulmonar propio de la falla cardíaca. La otra causa importante de mortalidad en este modelo es la muerte súbita, con toda seguridad por arritmias malignas. Leiva et al observaron muerte súbita en el 80% de los animales³. En nuestro medio, la supervivencia media observada en este modelo ha sido de 15 a 58 días^{2,3} sin que se pueda establecer de manera totalmente precisa si la muerte en cada caso ocurre por arritmia maligna o por falla cardíaca progresiva rápida, para lo cual se requieren métodos de observación y monitoreo con otro nivel de precisión.

Las lesiones ateroscleróticas que se observan en este modelo preclínico han sido ampliamente descritas y caracterizadas. Corresponden a lesiones en la aorta, particularmente en los velos, en la pared de la aorta

ascendente y en las arterias coronarias²⁻⁴, con lesiones miocárdicas ampliamente distribuidas en el surco AV, pared del VI, del VD y en el ápex⁴.

La aparición de fibrosis miocárdica ha sido descrita cualitativamente en este modelo, sin embargo no se ha sido cuantificada²⁻⁴. Utilizando morfometría observamos un aumento del colágeno miocárdico de, aproximadamente, 5 veces respecto de los controles alimentados con dieta normal, lo que señala de alguna manera la cronicidad de las lesiones. Desde el punto de vista fisiopatológico, consecuencias de la fibrosis miocárdica son la disfunción diastólica VI al reducirse la distensibilidad miocárdica¹³ y la disminución de la función contráctil¹⁴ que hemos observado en estos ratones. Posiblemente, al aumentar patológicamente el colágeno miocardio el músculo cardíaco rodeado por colágeno se atrofia¹⁴, lo que lleva a disminución de la capacidad contráctil del miocardio, determinada en este modelo fundamentalmente por la pérdida de masa contráctil post IAM. Otra consecuencia muy importante de la fibrosis miocárdica en este modelo es la formación de áreas de heterogeneidad en el tejido cardíaco que favorecen el desarrollo de arritmias ventriculares malignas que pueden dar cuenta de por lo menos la mitad de las muertes observadas.

En los animales que recibieron la dieta aterogénica hubo aumento del peso cardíaco, tal como se ha reportado en diversos estudios en este modelo preclínico¹⁻³. Sin embargo, ecocardiográficamente no observamos mayor grosor parietal en el VI y el área y diámetro de los cardiomiocitos fueron similares a los del grupo que recibió dieta. Es posible plantear que el aumento del peso cardíaco esté dado en parte significativa por edema de la pared del miocardio, lo que no cuantificamos en el presente estudio. En el modelo de isquemia-reperusión en el ratón, donde se produce también necrosis miocárdica y disminución de la función sistólica VI, se ha observado edema de la pared miocárdica utilizando resonancia nuclear magnética cardíaca y cuantificado el edema en base a aumento de la secuencia T2, que se correlaciona con la función sistólica VI¹⁵. En el modelo experimental de isquemia-reperusión en ratones se ha reportado que el edema miocárdico comprende aproximadamente el 50% de la masa ventricular izquierda en forma inicial, que va disminuyendo en el curso de los días a medida que se va produciendo la cicatrización, para comprometer posteriormente cerca del 25 % de la misma¹⁵.

La apoptosis es un mecanismo de muerte celular con



integridad de la membrana. En pacientes con IAM el grado de apoptosis miocárdica se correlaciona con oclusión persistente de la arteria coronaria culpable, remodelado VI desfavorable, e insuficiencia cardíaca precoz post IAM^{16,17}. En el infarto experimental en ratón por ligadura de la arteria descendente anterior se ha observado aumento de la expresión de la proteína proapoptótica BAX1 junto a un aumento de células TUNEL positivas en el área infartada, lo que podría estar mediado por activación de Rho kinasa y también por la vía dependiente del micro RNA mir200a¹⁸. De manera semejante, en el modelo de isquemia-reperusión en el ratón se ha observado aumento del número de cardiomiocitos apoptóticos (TUNEL positivos) y aumento de los niveles de caspasa 3 clivada (Western blot) en el miocardio¹⁹. Sin embargo, no se ha descrito apoptosis miocárdica en el modelo de cardiopatía isquémica en ratones homocigotos SRB1KO/apoER6 1h/h alimentados con dieta aterogénica. Dada la magnitud de la diferencia observada en nuestro estudio, el aumento muy marcado (de aproximadamente 56 veces) del número de cardiomiocitos apoptóticos en relación con el grupo control, planteamos que la apoptosis está jugando un rol importante en el deterioro observado de la función ventricular izquierda, en la falla cardíaca y en la mortalidad. Posiblemente, y aunque no lo determinamos en el estudio, también esté ocurriendo paralelamente necrosis miocárdica como otro mecanismo de pérdida de cardiomiocitos y deterioro funcional cardíaco en este modelo.

En este modelo experimental de falla cardíaca de etiología isquémica originalmente se describió “infiltración de células inflamatorias” en cortes de miocardio teñidos con tricromo Masson, sin hacer una aproximación

cuantitativa ni tampoco más específica con respecto al tipo de células inflamatorias observadas⁴. En estudios más recientes utilizando este modelo experimental esto tampoco se ha analizado¹⁻³. En los ratones que recibieron dieta aterogénica y que desarrollaron falla cardíaca isquémica observamos un número sobre 2 veces mayor (aunque bajo) de células ED 1 (células mononucleares que corresponden fundamentalmente a macrófagos), con respecto al grupo control. Su significado biológico es difícil de interpretar pero sin duda, por los otros procesos de remodelamiento patológico observados, hay en este modelo un rol patogénico adicional atribuible a la infiltración mononuclear. El estudio fue diseñado con un cálculo muestral para comparar sobrevida y el poder estadístico de la comparación del número de células ED 1 en el miocardio es bajo (51.7%). En este mismo modelo se ha observado expresión de los genes proinflamatorios IL-6 y NF-κB que se reduce al administrar el anticoagulante oral rivaroxabán, pero sin establecerse comparaciones respecto de un grupo control ni determinarse los niveles de las proteínas respectivas¹.

En resumen, en el modelo de falla cardíaca severa de etiología isquémica con alta mortalidad en el ratón homocigoto SRB1 KO/ApoER6 1h/h sometido a una dieta aterogénica, con falla cardíaca izquierda por disfunción sistólica, el remodelado patológico del miocardio se debe fundamentalmente a apoptosis y a fibrosis y, también, a un aumento discreto de macrófagos en la pared cardíaca. La presencia de edema parietal también puede ser un mecanismo de remodelado relevante en este modelo. Posibles vías de señalización que participan en estos procesos son la activación de Rho kinasa y la vía dependiente del micro RNA mir200a, que se han planteado como blancos terapéuticos.

Referencias

1. LIU J, NISHIDA M, INUI H, CHANG J, ZHU Y, KANNO K, MATSUDA H, SAIRYO M, OKADA T, NAKAOKA H, OHAMA T, MASUDA D, KOSEKI M, YAMASHITA S, SAKATA Y. Rivaroxaban Suppresses the Progression of Ischemic Cardiomyopathy in a Murine Model of Diet-Induced Myocardial Infarction. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26:915-930.
2. CONTRERAS-DUARTE S, CHEN P, ANDÍA M, URIBE S,



- IRARRÁZAVAL P, KOPP S, KERN S, MARSCHE G, BUSO D, WADSACK C, RIGOTTI A. Attenuation of atherogenic apo B-48-dependent hyperlipidemia and high density lipoprotein remodeling induced by vitamin C and E combination and their beneficial effect on lethal ischemic heart disease in mice. *Biol Res*;51(1):34. doi: 10.1186/s40659-018-0183-6.
3. LEIVA A, CONTRERAS-DUARTE S, AMIGO L, SEPÚLVEDA E, BORIC M, QUIÑONES V, BUSO D, RIGOTTI A. Gugulipid causes hypercholesterolemia leading to endothelial dysfunction, increased atherosclerosis, and premature death by ischemic heart disease in male mice. *PLoS One*. 2017 Sep 14;12(9):e0184280. doi: 10.1371/journal.pone.0184280.
4. ZHANG S, PICARD MH, VASILE E, ZHU Y, RAFFAI RL, WEISGRABER KH, et al. Diet-induced occlusive coronary atherosclerosis, myocardial infarction, cardiac dysfunction, and premature death in scavenger receptor class B type I-deficient, hypomorphic apolipoprotein ER61 mice. *Circulation*. 2005;111:3457-3464.
5. NAKAGAWA-TOYAMA Y, ZHANG S, KRIEGER M. Dietary manipulation and social isolation alter disease progression in a murine model of coronary heart disease. *PLoS One*. 2012;7(10):e47965. doi: 10.1371/journal.pone.0047965.
6. LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-1463.
7. VARGAS JF, GABRIELLI L, MANCILLA C, FERNÁNDEZ R, OLIVARES G, MOLINA M, MOYA J, VERDEJO H, OCARANZA MP, JALIL JE. En el modelo preclínico de insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica en ratón (coartación de aorta torácica) la velocidad de flujo carotídeo determinada precozmente se asocia a función ventricular izquierda tardía. *Rev Chil Cardiol* 2018; 37: 194-200
8. MERA C, GODOY I, RAMÍREZ R, MOYA J, OCARANZA MP, JALIL JE. Mechanisms of favorable effects of Rho kinase inhibition on myocardial remodeling and systolic function after experimental myocardial infarction in the rat. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10:4-20.
9. OCARANZA MP, FIERRO C, JALIL JE, MOYA J, GONZALEZ L, MOLINA C, MANCILLA C. Rho kinase activation in circulating leukocytes is related to hypertensive myocardial remodeling. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132:1837-1853.
10. SLEE EA, ADRAIN C, MARTIN SJ. Executioner caspase-3, -6, and -7 perform distinct, non-redundant roles during the demolition phase of apoptosis. *J Biol Chem*. 2001;276:7320-7326.
11. Zhao Y, Jiang ZF, Sun YL, Zhai ZH. Apoptosis of mouse liver nuclei induced in the cytosol of carrot cells. *FEBS Lett*. 1999;448:197-200
12. OCARANZA MP, MOYA J, JALIL JE, LAVANDERO S, KALERGIS AM, MOLINA C, GABRIELLI L, GODOY I, CORDOVA S, CASTRO P, MAC NAB P, ROSSEL V, GARCÍA L, GONZÁLEZ J, MANCILLA C, FIERRO C, FARIÁS L. Rho-kinase pathway activation and apoptosis in circulating leukocytes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *J Cell Mol Med*. 2020;24:1413-1427.
13. JALIL JE, DOERING CW, JANICKI JS, PICK R, SHROFF SG, WEBER KT. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle. *Circ Res*. 1989;64:1041-50.
14. JALIL JE, JANICKI JS, PICK R, ABRAHAMS C, WEBER KT. Fibrosis-induced reduction of endomyocardium in the rat after isoproterenol treatment. *Circ Res*. 1989;65:258-64.
15. BÖNNER F, JACOBY C, TEMME S, BORG N, DING Z, SCHRADER J, FLÖGEL U. Multifunctional MR monitoring of the healing process after myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2014;109(5):430. doi: 10.1007/s00395-014-0430-0.
16. ABBATE A, BUSSANI R, BIONDI-ZOCCAI GG, ROSSIELLO R, SILVESTRI F, BALDI F, BIASUCCI LM, BALDI A. Persistent infarct-related artery occlusion is associated with an increased myocardial apoptosis at postmortem examination in humans late after an acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106:1051-4.
17. ABBATE A, BIONDI-ZOCCAI GG, BUSSANI R, DOBRINA A, CAMILOT D, FEROCCE F, ROSSIELLO R, BALDI F, SILVESTRI F, BIASUCCI LM, BALDI A. Increased myocardial apoptosis in patients with unfavorable left ventricular remodeling and early symptomatic post-infarction heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:753-60.
18. WANG Y, JIANG Y, SUN X, SHEN X, WANG H, DONG C, LU B, YAN Y, LU Y, FASAE MB, LIU B, BAI Y. Downregulation of miR-200a protects cardiomyocyte against apoptosis. *Biomed Pharmacother*. 2020 Mar;123:109303. doi:10.1016/j.biopha.2019.109303.
19. ZHOU X, XIA N, LV B, TANG T, NIE S, ZHANG M, JIAO J, LIU J, XU C, HOU G, YANG X, HU Y, LIAO Y, CHENG X. Interleukin 35 ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury by activating the gp130-STAT3 axis. *FASEB J*. 2020;34:3224-3238.



Uso de la litotripsia intracoronaria en el manejo de lesiones calcificadas: reporte de dos casos

René Hameau¹, Rodrigo Muñoz²⁻⁴, José Luis Winter²⁻⁴, Martín Valdebenito²⁻³, Jorge Quitraj¹, Dante Lindefjeld^{2,3}, Nicolás Veas^{2,3}.

1. Fellow Cardiología Intervencional, Hospital Sótero del Río / Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

2. Cardiólogo Intervencionista, Unidad de Cardiología Intervencional y Hemodinamia, Hospital Sótero del Río, Santiago, Chile.

3. Cardiólogo Intervencionista, Clínica Universidad de los Andes, Santiago Chile.

4. Cardiólogo Intervencionista, Clínica Alemana, Santiago Chile.

Recibido el 26 de diciembre 2019 / Aceptado el 6 de marzo 2020

Rev Chil Cardiol 2020; 39: 34-38

Introducción: La presencia de lesiones coronarias calcificadas impacta negativamente sobre los resultados inmediatos y a largo plazo de una angioplastia percutánea¹. Las calcificaciones pueden dificultar la entrega del dispositivo, dañar el polímero del stent² o evitar la correcta aposición y/o expansión de este³, favoreciendo la trombosis y reestenosis.

Durante muchos años, el uso de balones de corte, balones de alta presión o la aterectomía rotacional u orbital han sido las estrategias más utilizadas en el manejo de este tipo de lesiones. El avance más reciente es la introduc-

ción de una nueva tecnología conocida como “Litotripsia intravascular coronaria” (IVL). Esta consiste en la utilización de un balón especialmente modificado para la emisión de energía mecánica pulsátil que permite modificar la placa calcificada. Hasta ahora, no existen reportes del uso de esta tecnología en Latinoamérica.

A continuación, presentamos los resultados de dos casos de lesiones coronarias calcificadas tratadas con el uso de litotripsia intracoronaria, que ilustran una nueva tecnología de valor para resolver problemas frecuentes en enfermedad coronaria.

Correspondencia:
Dr. Nicolás Veas P.
nicoveas@gmail.com



Lithoplasty for calcified coronary artery lesions

Recently, intravascular lithoplasty (IVL) has been introduced as a novel technique for treating calcified intracoronary artery lesions. There are no reports of this intervention in Latin America. We report 2 ca-

ses in which IVL was successfully used to treat this type of coronary artery lesions.

Keywords: coronary; angioplasty; arterectomy, lithoplasty.

Casos Clínicos:

Caso 1: Un paciente de 62 años con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) y diabetes tipo 2, insulino-requiere (DM2) consultó en forma ambulatoria por un dolor torácico, motivo por el cual se efectuó un test de esfuerzo que fue positivo para insuficiencia del riego

coronario, tanto por angina como por alteraciones eléctricas. La coronariografía mostró enfermedad severa de arteria descendente anterior (ADA) en bifurcación verdadera con ramo diagonal (ADG) (Medina 0:1:1), con importante calcio en todo su trayecto (Figura 1A). Para la angioplastia se usó un catéter femoral 7 french (F) y un catéter extra back up 7F (EBU). Se emplearon

Figura 1 : Evaluación angiográfica y mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) del Caso 1.

A) Angiografía de la arteria descendente anterior con una lesión severamente calcificada que se extiende desde su tercio proximal al medio y con compromiso en bifurcación de ramo diagonal (Medina 0:1:1) (flechas).

B) OCT basal en el sitio de máxima calcificación con una lesión que compromete $>270^\circ$ y >1 mm de espesor (*). C) OCT post balón de litotripsia que muestra rasgo de fractura a nivel de la placa calcificada (*).

Resultado final post angioplastia.

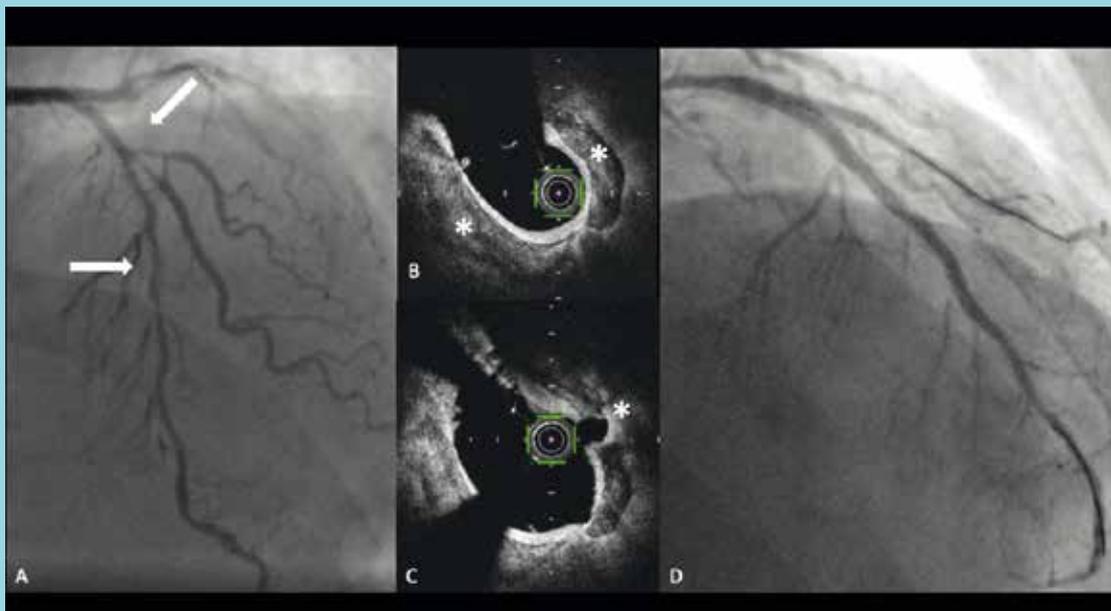
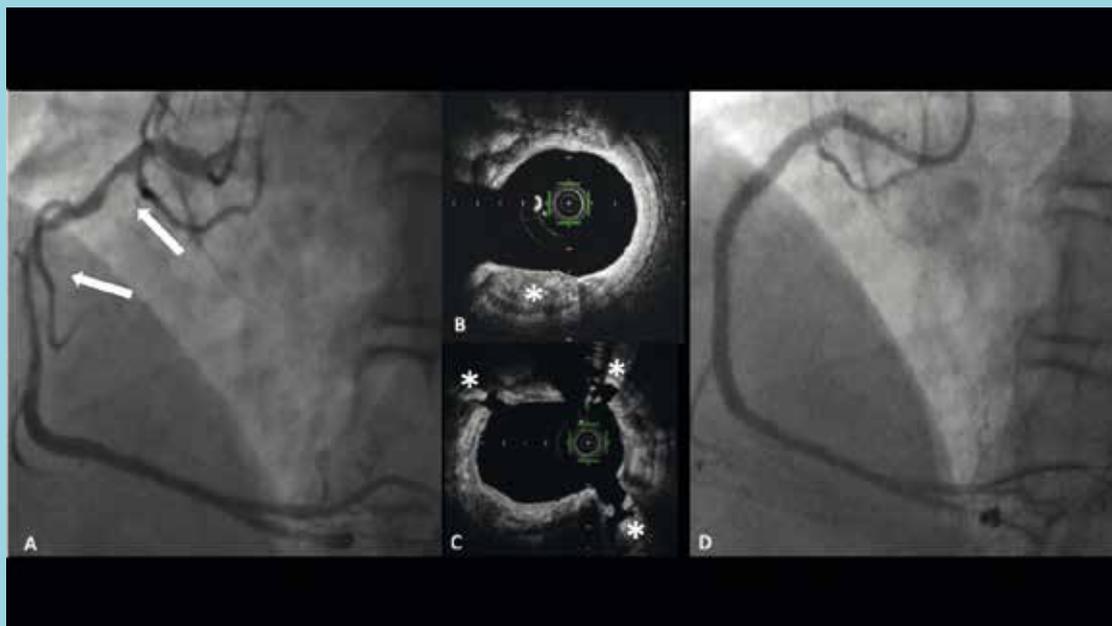


Figura 2: Evaluación angiográfica y mediante tomografía de coherencia óptica del Caso 2.

A) Angiografía de la arteria coronaria derecha, severamente calcificada, con una lesión excéntrica proximal y otra lesión severa en tercio medio (flechas). B) OCT basal evidencia calcificación >180° de la circunferencia con imagen nódulo cálcico con espesor cercano a 2 mm en el cuadrante inferior izquierdo. C) OCT post balón de litotripsia muestra 3 rasgos de fractura (*). D) Resultado final post angioplastia.



2 guías coronarias para la ADA y ADG. Se obtuvieron imágenes intracoronarias con tomografía de coherencia óptica (OFDI) que mostró calcio circunferencial (Figura 1B). Utilizando catéter Guidezilla 6F, se avanzó un balón de IVL de 3,0 x 12 mm y se administraron 4 ciclos secuenciales (40 pulsos en total). A continuación, se confirmó la ruptura del calcio con nuevas imágenes intracoronarias (Figura 1C). Con técnica de “mini crushing” se finalizó con el implante de 2 stents liberadores de droga (Figura 1D). Se obtuvo un óptimo resultado de la angioplastia y el procedimiento se desarrolló sin incidentes ni complicaciones.

Caso 2:

Un paciente de 61 años con antecedentes de HTA, DM2 y enfermedad renal crónica en hemodiálisis, se presentó con episodios de angina en relación a las diálisis. El ecocardiograma estrés evidenció alteraciones segmentarias del ventrículo izquierdo con buena función sistólica. La coronariografía reveló enfermedad coronaria de 3 vasos. Evaluado por el equipo de cirugía se consideró de alto riesgo y se planificó una angioplas-

tía multivaso. La arteria coronaria derecha (ACD) presentaba una lesión significativa en sus tercios proximal y medio con importante calcificación (Figura 2A). Se realizó una angioplastia vía arteria radial derecha con catéter Amplatz izquierdo 1 6F (AL1). Luego de obtener las imágenes intracoronarias (Figura 2B), se utilizó un balón de IVL de 4.0 x 12 mm y se administraron 8 ciclos logrando la apertura de la lesión de la ACD (Figura 2C). Se implantaron 2 stents liberadores de droga de distal a proximal. Durante la postdilatación, se evidenció una perforación contenida, procediéndose a completar el procedimiento con un stent Graft, con un resultado muy adecuado (Figura 2D).

Discusión:

Reportamos los resultados de una serie de 2 pacientes con lesiones severamente calcificadas que fueron tratadas exitosamente con el uso de litotripsia intracoronaria.

La IVL es una tecnología de incorporación reciente. Consiste en un sistema portátil que incluye un generador recargable, un cable conector con el sistema de en-



cendido para controlar la entrega de los pulsos y un balón semicomplaciente compatible con catéter 6F para ser usado con una guía coronaria standard de 0,014" (Shockwave Coronary Rx Lithoplasty System, Shockwave Medical, Santa Clara, California)⁴ (Figura 3A). Este balón cuenta con 2 emisores radio-opacos separados por 6 mm de distancia y 2 marcadores convencionales en los extremos proximal y distal (Figura 3B). Estos transmiten impulsos eléctricos desde el generador que vaporizan el contenido líquido (mezcla 50% contraste y 50% solución salina 0,9%) creando una burbuja que se expande y colapsa rápidamente dentro del balón. Esto crea la energía mecánica que se transmite en la forma de ondas de presión sónicas equivalentes a 50 atmósferas.

Estudios con tomografía de coherencia óptica (OCT) han demostrado que la modificación de la lesión ocurre por la creación de múltiples fracturas en los 360° de la placa, favoreciendo una mejora en la complacencia del vaso y permitiendo una adecuada expansión del stent⁵. Estos efectos son más pronunciados mientras mayor es la severidad de la estenosis y el grado de calcificación presentes. Otras de las ventajas de esta tecnología incluyen el evi-

tar la necesidad de inflados de balones no complacientes a alta presión lo cual conlleva un mayor riesgo de complicaciones, así como su efectividad sobre aquellas calcificaciones profundas (cercanas a la adventicia) que no mejoran con los métodos tradicionales⁶. A diferencia de la aterectomía rotacional, que genera micropartículas embolizadas hacia la microcirculación y que teóricamente pudieran aumentar el riesgo de "no-reflow"⁷ los grandes fragmentos fracturados de calcio generados por la litotripsia tienden a permanecer in situ.

El tratamiento de la subexpansión del stent constituye otro de los usos potenciales de esta técnica, especialmente dada la limitación que presentan las otras estrategias para modificar el calcio bajo los "struts" del stent⁸. En el ámbito estructural, se ha utilizado esta tecnología para optimizar la vía de abordaje transfemoral en procedimientos como el implante de válvula aórtica percutánea (TAVI)⁹.

La serie más grande reportada constituye la del estudio DISRUPT CAD II¹⁰ con 120 pacientes tratados con esta técnica. En este grupo se obtuvo un éxito angiográfico del 100% para el implante del stent y la tasa de eventos adversos mayores a 30 días fue del 7,6%,

Figura 3: Componentes del sistema Shockwave IVL

A1) Generador de energía y pantalla de control. A2). Cable conector con botón para activar los pulsos de energía. A3) Balón de litotripsia intracoronaria. B) Detalle del balón de Litotripsia con marcadores distal y proximal (fechas) en los extremos y 2 emisores de energía sónica (círculos).





incluyendo 1 muerte de causa cardiovascular y 7 infartos sin supradesnivel del ST. Se reportaron 2 disecciones coronarias y no hubo perforaciones o episodios de "slow flow/no reflow".

Respecto de los riesgos, si bien es un procedimiento globalmente seguro, no está exento de complicaciones. Existen reportes de disecciones coronarias por rotura de balón de litotripsia¹¹ así como del riesgo hipotético de interferencia eléctrica con dispositivos de marcapasos, lo cual pudiera llevar a fenómenos proarrítmicos del tipo R sobre T, especialmente en aquellos con programación VOO¹². Por otro lado, su principal

limitación está dada por el perfil del balón que pudiera dificultar su cruce en lesiones severamente estenóticas. Esta primera experiencia en Latinoamérica apoya el uso de la litotripsia intracoronaria como una tecnología efectiva para el manejo de lesiones calcificadas. Estas características, sumadas a la baja complejidad de la técnica, debieran facilitar su incorporación dentro del arsenal terapéutico habitual de los equipos de Cardiología Intervencional. Evidentemente, son necesarios estudios clínicos aleatorizados para confirmar los beneficios y potenciales riesgos de esta novedosa tecnología.

Referencias

1. GÉNÉREUX P, MADHAVAN M, MINTZ G M, A, PALMERINI T, LASALLE L et al. Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes: Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUITY (Acute Catheterization. J Am Coll Cardiol. 2014;63(1):1845-1854.
2. WIEMER M, BUTZ T, SCHMIDT W, SCHMITZ K, HORSKOTTE D, LANGER C et al. Scanning electron microscopic analysis of different drug eluting stents after failed implantation: From nearly undamaged to major damaged polymers. Catheter Cardiovasc Interv. 2010.
3. MOUSSA I, ELLIS S, JONES M, KEREIAKES D, McMARTIN D, RUTHERFORD B et al. Impact of coronary culprit lesion calcium in patients undergoing paclitaxel-eluting stent implantation (a TAXUS-IV Sub Study). Am J Cardiol. 2005;96(1):1242-1247.
4. DAEMEN J, TOVAR M. The Coronary Intravascular Lithotripsy System. Interv Cardiol Rev. 2019;14(3):174-181.
5. ALI Z, BRINTON T, HILL J, MAEHARA A, MATSUMURA M, GALOUGAHI K et al. Optical Coherence Tomography Characterization of Coronary Lithoplasty for Treatment of Calcified Lesions: First Description. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(8):897-906.
6. KARIMI GALOUGAHI K, SHLOFMITZ R B-YO, GÉNÉREUX P, MAEHARA A, MINTZ G et al. Guiding Light: Insights Into Atherectomy by Optical Coherence Tomography. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9(1):2362-2363.
7. GALOUGAHI K, BHATTI N, SHLOFMITZ R GP, MOSES J, KIRTANE A et al. TCT-236 Effects of Orbital Versus Rotational Atherectomy Facilitated PCI on the Coronary Microcirculation. J Am Coll Cardiol. 2016;68(Suppl):B96.
8. TOVAR M, WILSCHUT J, VAN MIEGHEM N DJ. Coronary lithoplasty: A novel treatment for stent underexpansion. Eur Heart J. 2019;40(2):221a.
9. DI MARIO C, GOODWIN M, RISTALLI F, RAVANI M, MEUCCI F, STOLCOVA M et al. A Prospective Registry of Intravascular Lithotripsy-Enabled Vascular Access for Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(5):502-504.
10. ALI Z, NEF H, ESCANED J, WERNER N, BANNING A HJ et al. Safety and Effectiveness of Coronary Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Coronary Stenoses: The Disrupt CAD II Study. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12(1):1-10. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008434
11. SORIANO F, VEAS N, PICCINELLI E OJ. Coronary dissection due to intravascular lithoplasty balloon rupture. EuroIntervention. 2019;15(6):558-559.
12. MCQUILLAN C, ALKHALIL M JP. A paced heart without a pacemaker. Eur Hear J. 2019;40(10):819a.



Lesiones calcificadas indilatables: una limitación pendiente para la angioplastia coronaria

Alejandro Martínez.

Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido el 14 de abril 2020 / Aceptado el 15 de abril 2020

Rev Chil Cardiol 2020; 39: 39-42

Desde la primera angioplastia coronaria percutánea (ACP), realizada por Andreas Gruntzig en 1977, se describe la dificultad en el tratamiento percutáneo de las lesiones extensamente calcificadas^{1,2}. Cuarenta años después, aunque la mayor parte de las limitaciones de esta intervención se han superado, los avances tecnológicos no han logrado superar el desafío que significan las lesiones calcificadas. Así, mientras en la actualidad la mayor parte de las lesiones se puede tratar con un mínimo de riesgo inmediato y alejado³, persiste una alta probabilidad de fracaso, complicaciones y eventos isquémicos posteriores, en las extensamente calcificadas⁴.

Como parte del proceso inflamatorio, la calcificación de las lesiones coronarias es un componente habitual de la aterosclerosis⁵. De hecho, su detección se uti-

liza para el diagnóstico temprano de la enfermedad⁶. En pocos casos, más frecuentemente en pacientes de edad avanzada, diabetes e insuficiencia renal⁴, la calcificación tiene una extensión y magnitud mayor, dificultando la ACP. Puede ocurrir tanto en los segmentos previos como en el sitio de la estenosis. Lo más frecuente es que afecte ambos. Cualquiera sea el caso, esta condición puede provocar dificultad en el acceso o cruce de la estenosis con los balones y stents, determinando fracaso para realizar la angioplastia. Además, conlleva un aumento de las complicaciones inmediatas y alejadas, cuando se ha llegado con el balón y stent al sitio de la obstrucción e intentado la dilatación. Entre las inmediatas, aumenta el riesgo de disección y rotura del vaso⁷; y, entre las alejadas, la intervención en

Correspondencia:
Dr. Alejandro Martínez
amartine@med.puc.cl



lesiones extensamente calcificadas se asocia a mayor riesgo de mortalidad, infarto del miocardio y necesidad de nueva intervención⁴.

Los mecanismos asociados a estos riesgos dependen, fundamentalmente, del efecto mecánico de la calcificación, en cuanto disminuye la distensibilidad del vaso, dificultando su dilatación y la correcta expansión y aposición de los stents⁸. Además, por la fricción se favorece la pérdida del polímero y droga en los stents medicados⁹.

Para abordar la ACP en estos casos se ha avanzado en sistemas que favorecen el acceso a la lesión, con la disponibilidad de mejores catéteres guía, extensores de catéter guía y sistemas de "riel", pero hasta ahora han sido menos efectivas las técnicas desarrolladas para intervenir la lesión misma con mucha calcificación. Se han usado balones no complacientes que resisten altas presiones, balones de corte que incluyen elementos metálicos en su estructura y sistemas de aterectomía para romper la placa endurecida; sin embargo, ellos presentan importantes limitaciones. Así, tanto los balones no complacientes, como los balones de corte, frecuentemente no logran expandir el segmento estenótico y con alta frecuencia producen disecciones o roturas de vaso, porque su mayor efecto es en la interfase fibrocálcica, sin modificar el componente calcificado¹⁰. Para estos casos la herramienta más útil ha sido la aterectomía rotacional u orbital, que producto de la pulverización de la placa aterosclerótica, es altamente efectiva para facilitar la expansión del stent, pero es una técnica que requiere entrenamiento mayor y tiene alto riesgo de embolización de partículas e infarto peri procedimiento. Además, se asocia a alta tasa de reestenosis. Así, los únicos estudios que evaluaron el uso de aterectomía rotacional previo al implante de stents liberadores de droga (DES), el ROTAXUS ("Rotational Atherectomy prior to Taxus stent treatment for complex native coronary disease") y el PREPARE-CALC ("The comparison strategies to prepare severely calcified coronary lesions trial"), fallaron en demostrar un beneficio clínico a largo plazo^{11,12}.

De tal manera que hasta aquí, en estos casos se ha aconsejado el tratamiento quirúrgico por sobre la intervención percutánea¹³. Sin embargo, por sus condiciones asociadas, frecuentemente estos pacientes tienen un riesgo quirúrgico mayor.

Recientemente, la litotripsia intravascular (IVL), utilizada por Hameau y colaboradores, en dos casos que se presentan en esta revista, ha surgido como una nueva tecnología para la ACP de vasos extensamente calcificados.

Consiste en la aplicación de ondas de presión sónicas, a través de un catéter balón, directamente sobre la lesión calcificada. Su efecto, como se demuestra por OCT ("optical coherence tomography") en los casos aquí presentados, es facilitar la expansión del vaso mediante la fractura del calcio circunferencial. De esta manera, se obtendría mejor expansión y aposición de los stents.

El estudio más grande que ha evaluado su efectividad es el "Disrupt CAD II Study"¹⁴. En este estudio multicéntrico, se incluyeron 120 pacientes. En todos los casos se obtuvo buena expansión de los stents, con estenosis residual promedio de 7,8+7%, lo que es similar a la obtenida en los estudios contemporáneos, usando stents medicados en lesiones no calcificadas¹⁵. Asimismo, de acuerdo con los datos de este estudio como en otras publicaciones menores, aparentemente el procedimiento es seguro. En el "Disrupt CAD II Study" no se observó disección compleja, rotura del vaso o fenómeno de "no reflow"¹⁴.

De tal manera que aun con esta experiencia inicial, frente a la aterectomía rotacional u orbital, la litotripsia intravascular ofrecería varias ventajas potenciales. Primero, a diferencia de ellas, no requiere un entrenamiento especial, porque la energía aplicada se libera igual que con un balón convencional. Segundo, no tendría riesgo de embolización de partículas. Tercero, la energía aplicada se va a distribuir uniformemente, sin importar la posición de la guía. Cuarto, se usa con bajas presiones lo que determinaría menor trauma mecánico. Y, quinto, lo que puede ser útil en algunos casos, es que a diferencia de la aterectomía, permite la protección de rama lateral con otra guía metálica.

Sin embargo, los resultados alejados de esta tecnología todavía se desconocen. Podría ocurrir, como se observa con la aterectomía, que el trauma de la pared se asocie a alta tasa de reestenosis. No obstante, con este dispositivo el traumatismo de la pared es menor y es alentador que, tanto en los pacientes que se presentan en esta revista como en el "Disrupt CAD II Study", su mecanismo de acción, evaluado con OCT, es la fractura del calcio. Precisamente, en estudios previos se ha visto que el implante de los stents después de la fractura de calcio se asocia a una mejor expansión y menos reestenosis^{16,17}. Por lo tanto, es posible que la reestenosis después del uso de IVL sea más baja que con la aterectomía, pero todavía no se ha demostrado.

Por lo tanto, esta tecnología podría ser la mejor solución para muchos pacientes con lesiones severamente calcificadas. Sin embargo, persistirá como limitante el



perfil de cruce del balón utilizado en este sistema. Su diámetro es muy grande. De hecho, en el "Disrupt CAD II Study" la mitad de los pacientes requirió predilatación de la obstrucción con un balón más pequeño, lo que a veces es imposible en vasos severamente calcificados. En estos casos, la única opción disponible en la actualidad es la aterectomía rotacional u orbital, con la que se logra cruzar cualquier obstrucción, aun cuando no se haya logrado con el balón más pequeño.

En conclusión, la litotripsia intravascular parece ser un avance importante en el tratamiento con ACP de las lesiones severamente calcificadas y, si se comprueban buenos resultados alejados, podría cambiar la indicación de cirugía que recomiendan las guías internacionales actuales. Pero, aun si así fuera, la aterectomía no desaparecerá. Y, para estos y muchos otros pacientes, según su riesgo, la cirugía coronaria seguirá presente como una excelente opción terapéutica.

Referencias

- 1.- GRUNTZIG AR, SENNING A, SIEGENTHALER WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61
- 2.- RYAN T, et al. Guidelines for percutaneous coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutics cardiovascular procedures. *Circulation* 1988;78:486
- 3.- KI YJ, PARK K, KANG J, et al. Safety and efficacy of second-generation drug-eluting stents in real-world practice: Insights from the multicenter Grand-DES Registry. *J Interv Cardiol* 2020. In press. Doi:10.1155/2020/3872704
- 4.- GÉNÉREUX P, MADHAVAN M, MINTZ G, et al. Ischemic outcome of coronary angioplasty in calcified vessels. *JACC* 2014;63:1485
- 5.- PASSOS L, LUPIERE A, BECKER-GREENE et al. Innate and adaptative immunity in cardiovascular calcification. In press. *Atherosclerosis* 2020. Doi.org/10.1016/2020.02.016/j.atherosclerosis2020.02.016
- 6.- SHAH RV, SPAHILLARI A, MWASONGWE S, et al. Subclinical atherosclerosis, statin eligibility, and outcomes in African American individuals: The Jackson Heart Study. *JAMA Cardiol* 2017;2:644
- 7.- HOFFMANN R, MINTZ G, POPMA J, et al. Treatment of calcified coronary lesions with Palmaz-Schatz stents. *Eur Heart J* 1998;19:1224.
- 8.- MITZ G. Clinical utility of intravascular imaging and physiology in coronary artery disease. *JACC* 2014;64:207
- 9.- WIEMER M, BUTZ T, SCHMIDT W, et al. Scanning electron microscopic analysis of differet drug eluted atents after failed



- implantation: From nearly undamaged to major damaged polymers. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:905
- 10.- SETH A, GUPTA S, PRATAP S, et al. Expert opinion: optimizing stent deployment in contemporary practice: the role of intracoronary imaging and non-compliant balloons. *Interv Cardiol* 2017;12:81
- 11.- ABDEL-WAHAB M, RICHARDT G, BUTTNER J et al. High speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAXUS Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:10.
- 12.- ABDEL-WAHAB M, TOELG R, BYRNE RA, et al. High speed rotational atherectomy versus modified balloons prior to drug-eluting stent implantation in severely calcified lesions.: the randomized PREPARE-CALC . *Circ Cardiovasc Interv* 2018;10:
- 13.- NEUMANN F, SOUSA-UVA M, AHLSSON A, 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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;00:1
- 14.- ALI Z, NEG H, ESCANED J, et al. Safety and effectiveness of coronary intravascular lithotripsy for treatment of severely calcified coronary stenosis. The Disrupt CAD II Study. *Cir Cardiovasc Interv* 2019;12:e008434
- 15.- ALI ZA, MAEHARA A, GÈNÈREUX P, et al. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILLUMIEN III-OPTIMIZE PCI): a randomized controlled trial. *Lancet* 2016;388:2618
- 16.- FUJINO A, MINTZ G, LEE T et al. Predictors of calcium fracture derived by balloon angioplasty and its effect on stent expansion assessed by optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1015.
- 17.- KUBO T, SHIMOKADO A, YAMAGUCHI I, et al. Superficial calcium fracture after PTCA as assessed by OCT. *JACC Cardiovasc Imaging*



Hipertensión Pulmonar Crónica Tromboembólica Tromboendarterectomía Pulmonar

Francisco José Ayala¹, Juan Espinoza¹, Luigi Lagazzi², Mauricio González³, Fernanda Anich^a, Gabriela Soto^a, José Robles⁴,
Francisco Araneda⁵, Felipe Quintas⁶, Marcelo Poblete⁶.

1. Departamento Cardiovascular, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.
2. Cardiothoracic Surgeon, Chief Mechanical Circulatory Support, Hunter Holmes McGuire VAMC, Richmond, VA. Faculty Virginia Commonwealth University (VCU) Cardiothoracic Surgery Program.
3. Departamento de Anestesiología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.
a. Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
4. Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago de Chile.
5. Departamento Nutrición y Diabetes, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
6. Departamento de Imagenología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Fuente de financiamiento: Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido el 12 de agosto 2019 / Aceptado el 31 de marzo 2020

Rev Chil Cardiol 2020; 39: 43-48

Resumen:

A nivel mundial, la tercera causa de muerte por causa cardiovascular es el Tromboembolismo Pulmonar (TEP), después del Infarto agudo de Miocardio y el Accidente cerebrovascular, con una incidencia anual estimada de 40 casos por cada 100.000 habitantes.

Se comunica el caso clínico de un paciente de 44 años con diagnóstico de TEP recurrente con Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTPH) que fue some-

tido a tromboendarterectomía pulmonar bilateral (PTE) bajo paro circulatorio con hipotermia profunda. Se informa de los resultados de los medios de diagnóstico y del tratamiento quirúrgico mediante la tromboendarterectomía. Se discute el tema en el contexto de la experiencia internacional y nacional.

Palabras clave: Embolía Pulmonar, Hipertensión Pulmonar Crónica, Tromboembolismo, Tromboendarterectomía.

Correspondencia:

Dr. Francisco José Ayala R.

ayalafranciscojose@gmail.com, frayala@hcuch.cl.



Caso Clínico:

Presentamos el caso de un paciente hombre de 44 años con antecedente de tabaquismo crónico suspendido hace 25 años (IPA 1). Sin antecedentes de uso de drogas y fármacos. Dentro de la historia familiar destaca padre fallecido por TEP a los 49 años y una hermana con trombofilia primaria por déficit de proteína C. Consultó por cuadro de 6 meses de evolución de disnea de esfuerzo progresiva con deterioro de CF I a CF III (NYHA), edema de extremidades inferiores y disnea paroxística nocturna. Una semana previo al ingreso, refirió episodio de sensación febril que se interpretó como cuadro respiratorio tratado con antibióticos, sin mejoría clínica. El ecocardiograma (ECO) transtorácico ambulatorio evidenció dilatación severa de cavidades derechas, sobrecarga de ventrículo derecho (VD), Insuficiencia Tricusválvula severa y Presión Sistólica de Arteria Pulmonar (PSAP) de 85 mmHg.

El ECO de control mostró hipertensión pulmonar (HTP) severa con presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) de 141 mmHg, VD dilatado (56 x 78 mm), hipertrofia de pared libre y signos de disfunción sistólica moderada, severa insuficiencia Tricusválvula, insuficiencia moderada de válvula pulmonar, dilatación de aurícula derecha (AD), septum interventricular desplazado a la izquierda con movimiento paradójico y fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) 62%. El angio TAC de tórax (ATT) documentó TEP bilateral de ramas principales con extensión segmentaria, elementos de cronicidad y signos de sobrecarga VD con HTP secundaria.

Presentó reacción adversa a tratamiento anticoagulante con heparina sódica no fraccionada, siendo tratado finalmente con Fondaparinux. La evolución fue tórpida con aumento de disnea, alto requerimiento de oxígeno y episodio sincopal. La trombolisis con t-PA se asoció a una mejoría ventilatoria parcial. Con el manejo médico con sildenafil y espironolactona, y con la desensibilización de heparina a dosis crecientes, se logró estabilización de su condición general con disminución de la disnea.

El estudio de Trombofilia resultó negativo para AT III, Factor V de Leyden, mutación del gen de la protrombina, y para la presencia de anticuerpos anticardiolipina. Hubo elevación discreta de la homocisteína. El ECO Doppler venoso de extremidades inferiores mostró signos de trombosis venosa profunda y presencia de trombo flotante en vena femoral común, superficial. Por el riesgo de recurrencia de TEP se implantó un filtro en vena cava inferior.

El ECO control mostró persistencia de HTP severa y signos de falla derecha. El ATT evidenció defectos de llenes

Tabla 1. Cateterismo cardíaco derecho diagnóstico y pronóstico (Primer estudio). Pre quirúrgico (Tromboendarterectomía Pulmonar).

Parámetro	Valor
Frecuencia cardíaca	86 lpm
Gasto cardíaco (termodilución)	5,4 L/min
Gasto cardíaco (Fick)	3,46 L/min
Índice cardíaco	1,95 L/min/ m ²
Arteria pulmonar	67/24 (40) mmHg
Capilar pulmonar	11 mmHg
Resistencia pulmonar	786 dinas/s/ cm ⁻⁵ / 9,8 U Wood
Qp/Qs	1,0 / 1,0
Test de Adenosina	250 UI/L Discreta respuesta
Test de Prostaglandinas	Resultados discretos y mala tolerancia

Qp: Flujo pulmonar
Qs: Flujo sistémico

periféricos por presencia de trombos antiguos, patrón de atenuación en mosaico en ambos pulmones compatible con TEP crónico, signos de HTP y sobrecarga de VD (Figura 1). La arteriografía pulmonar y el cateterismo cardíaco derecho (CCD) demostraron TEP crónico con severo compromiso del lóbulo inferior izquierdo y pulmón derecho e HTP severa (Tabla 1). El cintigrama V/Q evidenció múltiples defectos de perfusión con ventilación conservada y alta probabilidad de TEP; las fracciones de eyección de VD y de VI fueron 40% y 41%, respectivamente.

El paciente logró mejoría parcial en test de marcha desde 37%, a 62% del valor teórico.

Fue hospitalizado en forma anticipada tras presentar 2 nuevos episodios sincopales que se relacionaron con accesos de tos. El cateterismo cardíaco derecho (CCD) y la angiografía pulmonar demostraron TEP crónico recurrente con severo compromiso del lóbulo medio e inferior derecho y del lóbulo inferior izquierdo con recanalización parcial, HTP severa y resistencias vasculares pulmonares (RVP) en rangos compatibles con la indicación de cirugía (Tabla 2).

Se efectuó una esternotomía media vertical, paro circulatorio en hipotermia profunda (20°C), pericardiotomía en T invertida, canulación arterial ascendente y bicaval, con cardioplejia anterógrada, vent aórtico y de AP con bypass cardiopulmonar. Se procedió a una tromboendarterectomía bilateral en vasos pulmonares segmentarios y



Tabla 2: Cateterismo cardíaco derecho (Segundo estudio) post Trombolisis Pre quirúrgico (Tromboendarterectomía Pulmonar).

Parámetro	Valor
Frecuencia cardíaca	69 lpm
Gasto cardíaco (termodilución)	4,4 L/min
Índice cardíaco	2,53 L/min/ m ²
AD	(10) V=13
VD	90/1-12
Presión AP	83/25 (45) mmHg
Resistencia pulmonar total	863,6 dinas/s/ cm ⁻⁵

AD: Aurícula Derecha
VD: Ventrículo Derecho
AP: Arteria pulmonar

subsegmentarios, mediante arteriotomía pulmonar bilateral, disección y endarterectomía de los planos hasta nivel subsegmentario en ambos pulmones. Se extrajo abundante material trombótico crónico adherido a las paredes de los vasos pulmonares segmentarios y subsegmentarios, mayor en pulmón derecho (Figura 2). El ETE postoperatorio mostró mejoría de la función del VD, insuficiencia tricuspídea leve, disminución de PAPS de 85 a 25 mmHg y RVP baja. Egresó de pabellón con apoyo de dopamina en dosis bajas + pacing auricular.

La evolución fue favorable con corrección de parámetros imagenológicos, hemodinámicos (RVP bajas, PAMP de 20 mmHg) y respiratorios. Presentó edema pulmonar por reperfusión, siendo extubado a las 48 horas. El ECO control documentó reducción de PAPS (32 mmHg), cinética del VD conservada, movimiento paradójal del septum interventricular, función del ventrículo izquierdo (VI) conservada. Fue dado de alta a los 12 días postoperatorio con test de marcha alcanzando 75% del valor teórico.

El ATT control no evidenció signos de recurrencias de TEP, cámaras cardíacas de tamaño conservado, relación VD/VI < 1, tronco de AP 29 mm de diámetro (Figura 1). El ECO mostró PAPS normal (30mmHg), cavidades derechas levemente dilatadas, insuficiencia tricuspídea leve, función sistólica levemente disminuida del VD, VI de dimensiones y función sistólica normales, septum paradójal, y disfunción diastólica.

Actualmente, el paciente se encuentra asintomático, cumple tratamiento anticoagulante oral a permanencia con seguimiento hasta dos años posterior a la cirugía, con buena calidad de vida (Capacidad Funcional I).

Figura 1.- Tomografía de Tórax con contraste preoperatoria (columna izquierda) y post Tromboendarterectomía (columna derecha), ambas en fase angiográfica.

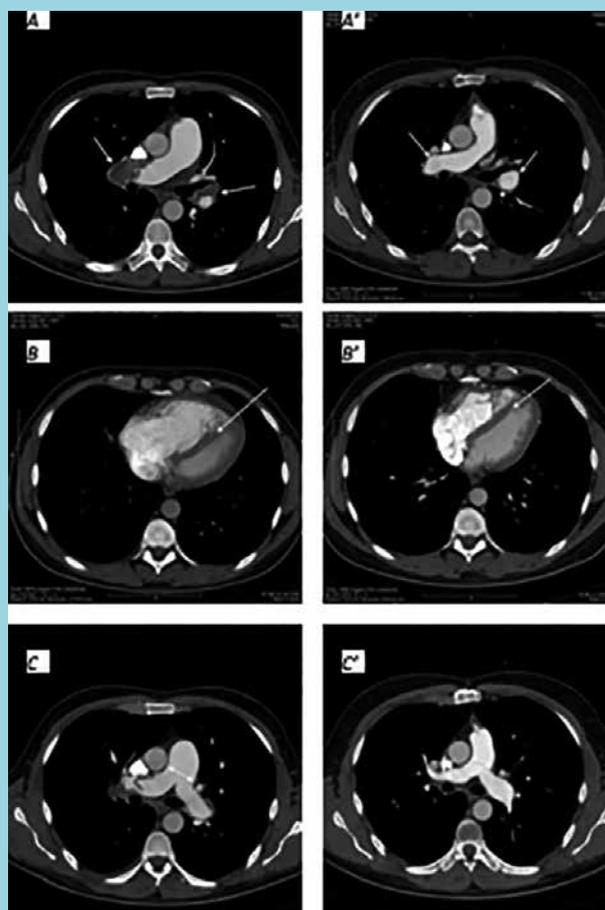


Imagen A: Presencia de trombo que ocluye la totalidad de la arteria pulmonar derecha (flecha blanca). En imagen A', post Tromboendarterectomía, se observa la arteria pulmonar derecha permeable (flecha blanca).

Imagen B: Muestra abombamiento del septum interventricular con convexidad izquierda, signo de sobrecarga de cavidades derechas. En imagen B', se observa el septum interventricular de morfología conservada, lo que traduce regresión de la sobrecarga.

Imagen C: Dilatación patológica del tronco de la arteria pulmonar (flecha blanca). En imagen C', se observa el tronco de la arteria pulmonar de diámetro normal (flecha blanca).

Discusión:

A nivel mundial, la tercera causa de muerte por causa cardiovascular es el TEP, con incidencia anual estimada de 40 casos por cada 100.000 habitantes¹.

De los pacientes que sufren TEP, la mitad normaliza su función pulmonar, hemodinamia, intercambio gaseoso y tienen buena tolerancia al ejercicio. Estudios han evidenciado que posterior a una embolia pulmonar, 45-52% de los pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca (IC)

Figura 2: Hallazgos intraoperatorios de Tromboendarterectomía Pulmonar.



Abundante material trombótico crónico adherido a las paredes de los vasos pulmonares segmentarios y subsegmentarios.

derecha de al menos grado II (NYHA) y entre el 0,56-3% presentará CTPH^{2,3}. La CTPH es definida como Presión de Arteria Pulmonar Media (PAPM) mayor a 25 mmHg que persiste 6 meses después del diagnóstico de TEP o posterior a 3 meses de tratamiento con anticoagulación en rangos terapéuticos⁵.

La CTPH es subdiagnosticada, con una incidencia esperada de 1,6 a 35,2 casos por millón de habitantes, lo que está por sobre algunos valores reportados¹. Es de difícil diagnóstico por presentar síntomas inespecíficos. Se puede confundir con episodios de TEP, enfermedad coronaria o EPOC, especialmente en pacientes en los que no hay antecedentes de tromboembolismo venoso agudo¹. La presentación clínica es similar a cualquier otra forma de HTP. El inicio es subclínico, siendo la disnea de esfuerzo y la intolerancia al ejercicio los síntomas más comunes. Otras manifestaciones clínicas incluyen: tos, hemoptisis, síncope, mareos y dolor torácico. Los pacientes con disnea, intolerancia al esfuerzo e IC derecha, presentan mayor mortalidad^{4,6}. Los signos son aumento de presión venosa yugular, desdoblamiento de S2 con P2 acentuado, galope S4, soplo de regurgitación tricuspídea y en etapas avanzadas hepatomegalia, ascitis y edema periférico⁵.

No está claro por qué algunos pacientes con TEP desarrollan CTPH y otros no. Estudios sugieren que la causa sería multifactorial, destacando entre ellos las vasculopatías, esplenectomía previa, shunts ventrículo-atriales y estado procoagulante subyacente⁷. Causas menos frecuentes son deficiencia de antitrombina III, proteína C o

proteína S⁸.

La causa de la HTP en la condición de CTPH aparentemente no sería sólo producto de embolias recurrentes, ni formación de trombos in situ, sino además consecuencia de cambios en la resistencia de pequeños vasos en la circulación pulmonar periférica, remodelamiento con desarrollo de bandas, redes de colágeno, fibroblastos e inflamación en la capa íntima⁹.

La utilidad de los estudios de imágenes para el diagnóstico y tratamiento dependerá de la ubicación del trombo y del grado de sospecha clínica.

La Radiografía de tórax puede ser normal o mostrar signos de HTP como hilios pulmonares prominentes, crecimiento de AD y VD e infarto pulmonar⁵. El ECO torácico es fundamental para evaluar la función del VD, crecimiento de cavidades derechas, función de la válvula tricúspide, PSAP y presencia de derrame pericárdico. No permite diferenciar distintas etiologías que pudiesen haber originado la CTPH¹⁰.

El AT pulmonar tiene alta sensibilidad. Aporta información de extensión de patología en el parénquima pulmonar, anatomía y tamaño de vasculatura pulmonar, localización de vasos colaterales y crecimiento de cavidades derechas¹⁰. El CCD es el gold standard. Evalúa la severidad de la HTP, la disfunción cardíaca en reposo, define los candidatos a cirugía y predice la mortalidad perioperatoria. Aporta análisis del grado de enfermedad de vaso pequeño, ayudando a predecir el resultado quirúrgico¹⁰. La angiografía pulmonar muestra organización y recanalización de la CTPH. Es de utilidad para predecir los



resultados de la cirugía y el éxito de ésta¹⁰. El uso de resonancia magnética y ATT se está expandiendo. Permiten evidenciar cambios vasculares de la CTPH, el diagnóstico de TEP agudo e insuficiencia ventricular derecha¹⁰.

La terapia definitiva y potencialmente curativa del CTPH para algunos casos sería la PTE¹¹. Los principales abordajes quirúrgicos son la endarterectomía bilateral y completa, recomendada por la Universidad de California de San Diego¹². La Clasificación de Jamieson del tipo de trombo y su localización¹³ también constituyen factores pronósticos. La experiencia del equipo quirúrgico es el factor más relevante para disminuir los riesgos y mortalidad relacionada a este procedimiento¹⁴.

El estudio de los pacientes con CTPH para evaluar si son candidatos a esta cirugía es trascendental, ya que esta condición patológica presenta muy mala sobrevida a corto plazo. En esta evaluación, los objetivos son establecer si la PTE es factible y luego determinar si la cirugía es de beneficio para el paciente. Una RVP < 1.200 dinas/s/cm⁵ y ausencia de comorbilidades son factores de pronóstico favorable⁴.

En la literatura nacional se comunica el primer caso exitoso de PTE como tratamiento quirúrgico de TEP crónico bajo paro circulatorio con hipotermia profunda. El paciente descrito por Zalaquett y cols¹⁵ presentó características similares al caso reportado, sin respuesta satisfactoria al tratamiento anticoagulante y trombolítico. En concordancia con lo sugerido por estudios^{16,17} y meta-análisis¹⁴, esta técnica quirúrgica resultó en mejoría significativa de los parámetros hemodinámicos, CF y sintomatología del paciente.

A los pacientes que presentan TEP significativo, valores relativamente bajos de RVP y síntomas moderados también se les ofrecería PTE para mejorar tolerancia al ejercicio y así prevenir la HTP por arteriopatía de vaso pequeño¹⁶. Estudios recientes han propuesto la angioplastia pulmonar con balón (BPA) como tratamiento para pa-

cientes que presentan contraindicación a la PTE¹⁸. Esta técnica posibilita la intervención de segmentos más distales de la circulación pulmonar, muchas veces no abordables por PTE. Sepúlveda y cols., comunican una serie de ocho pacientes considerados inoperables que fueron tratados con angioplastia guiada por Optical Frequency Domain Imaging, como alternativa segura y efectiva, con excelentes resultados hemodinámicos inmediatos y clínicos a corto plazo¹⁹.

El manejo postoperatorio implica anticoagulación precoz, considerando el estado de la volemia, precarga, gasto cardíaco y consumo de oxígeno.

La mayoría de los pacientes muestra disminución significativa en la PMAP y la RVP, con excelente sobrevida a largo plazo. Es importante destacar que la sobrevida del paciente a 5 años mejora aún en casos en que el paciente quede con HTP residual tras la cirugía¹⁶. El tratamiento médico mejora parámetros hemodinámicos y la capacidad al ejercicio en los pacientes con contraindicación a la cirugía. Sin embargo, no existen estudios randomizados ni consenso sobre su real utilidad. En algunos casos está indicado como puente a la cirugía o en HTP residual postoperatoria. No es superior al tratamiento quirúrgico^{1,20}.

En conclusión, la CTPH es una causa de HTP posible de curar en algunos pacientes mediante la PTE. El diagnóstico precoz de esta condición patológica de mal pronóstico es fundamental para poder derivar a estos pacientes a centros de alta complejidad y con experiencia, mejorando así los resultados clínicos y la sobrevida.

Agradecimientos:

El Departamento Cardiovascular del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y los autores del manuscrito agradecen la colaboración en calidad de Primer Cirujano y Proctor al Dr. Michael M. Madani, División of Cardiovascular and Thoracic Surgery, University of California, San Diego, Medical Center, San Diego, California, USA.



Referencias

- 1- ALI JM, HARDMAN G, PAGE A, JENKINS DP. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an underdiagnosed entity? *Hosp Pract*. 2012; 40: 71–79.
- 2- SISTA, AKHILESH K., AND FREDERIKUS A. KLOK. Late Outcomes of Pulmonary Embolism: The Post-PE Syndrome. *Thromb Res* 2018; 164 (April): 157–62.
- 3- ENDE-VERHAAR, YVONNE M., SUZANNE C. CANNegieter, ANTON VONK NOORDEGRAAF, MARION DELCROIX, PIOTR PRUSZCZYK et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Acute Pulmonary Embolism: A Contemporary View of the Published Literature. *Eur Respir J* 2017; 49 (2).
- 4- JENKINS D, MADANI M, FADEL E, D'ARMINI AM, MAYER E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017; 26 (143).
- 5- GALIÈ, NAZZARENO, MARIUS M. HOEPER, MARC HUMBERT, ADAM TORBICKI, JEAN-LUC VACHIER Y et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), Endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30 (20): 2493–2537.
- 6- WIETESKA M, BIEDERMAN A, KURZYNA M, DYK W, BURAKOWSKI J, WAWRZYŃSKA L, et al. Outcome of Medically Versus Surgically Treated Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016; 22: 92–99.
- 7- MATTHEWS DT, HEMNES AR. Current concepts in the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2016; 6: 145–154.
- 8- LANG IM, PESAVENTO R, BONDERMAN D, YUAN JX-J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013; 41: 462–468.
- 9- LANG, IRENE M., PETER DORFMÜLLER, AND ANTON VONK NOORDEGRAAF. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016; 13 Suppl 3 (July): S215–21.
- 10- MEMON HA, LIN CH, GUHA A. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Pearls and Pitfalls of Diagnosis. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2016;12: 199–204.
- 11- FEDULLO P, KERR KM, KIM NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183: 1605–1613.
- 12- MADANI MM, JAMIESON SW. Technical advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;18: 243–249.
- 13- MADANI MM, AUGER WR, PRETORIUS V, SAKAKIBARA N, KERR KM, KIM NH, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94: 97–103; discussion 103.
- 14- RAHNAVARDI M, YAN TD, CAO C, VALLELY MP, BANNON PG, WILSON MK. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17: 435–445.
- 15- ZALAQUETT RICARDO, BECKER PEDRO, IRARRÁZABAL MANUEL, MORÁN SERGIO, MATURANA GUSTAVO et al. Tromboendarterectomía pulmonar. Tratamiento quirúrgico del tromboembolismo pulmonar crónico bajo paro circulatorio con hipotermia profunda en un caso. *Rev Méd Chile* 1996; 124:847-854
- 16- FREED DH, THOMSON BM, BERMAN M, TSUI SSL, DUNNING J, SHEARES KK, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141: 383–387.
- 17- PORRES-AGUILAR M, ANAYA-AYALA JE, PORRES MUÑOZ M, BRACAMONTES F. Tromboendarterectomía pulmonar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica. *Cir Ciruj* 2007; 75: 131-8.
- 18- AHN CM, HIROMI M. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Endovascular Treatment. *Korean Circ J*. 2019;49: 214–222.
- 19- SEPÚLVEDA PABLO, ORTEGA JUAN, ARMIJO GERMÁN, TORRES JOSÉ, RAMÍREZ PABLO, BACKHOUSE CHRISTIAN et al. Angioplastía con balón para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica. Resultados hemodinámicos y clínicos inmediatos. *Rev. méd. Chile* 2019; 147: 426-436.
- 20- PEPKE-ZABA J, GHOFRANI H-A, HOEPER MM. Medical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26.



Quiste hidatídico en ventrículo derecho

Enrique Seguel^{1, 2}, Roberto González^{1, 2}, Aleck Stockins^{1, 2}, Felipe Caro.³

1. Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción, Centro Cardiovascular.

2. Universidad de Concepción, Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía.

3. Universidad de Concepción, Alumno de Medicina.

Recibido el 10 de diciembre 2019 / Aceptado el 23 de diciembre 2019

Rev Chil Cardiol 2020; 39: 49-54

Right ventricular hydatid cyst

A 20-year-old woman, without known pre-existent conditions presented with a history of dyspnea on exertion, and palpitations for 6 months. Vital signs, as well as cardiac and pulmonary examinations were normal. Routine blood tests were normal. The ECG showed nonspecific ST-T changes. The echocardiogram showed a left ventricle of normal size and function. A cystic image was shown in relation to the right ventricle, with displacement of the interventricular septum. These findings were confirmed

on computed tomography. Additional cystic images on the liver or lungs were ruled out. On surgery, a cardiac hydatid cyst adhered to the pericardium next to the right ventricle was found. Puncture, drainage of the mass and surgical removal of cystic membranes were performed. The clinical course was uneventful. A four year follow up revealed no recurrence of the cyst.

Keywords: Hydatid cyst, cardiac; echinococcosis, cardiac; surgery, cardiac.

Correspondencia:
Dr. Enrique Seguel Soto
enseguel@udec.cl



Introducción:

La enfermedad hidatídica o hidatidosis, es una parasitosis que se produce por la forma larvada de la tenia *Echinococcus granulosus*. Se ha descrito como una enfermedad de distribución mundial, con endemia en países latinoamericanos como Chile, Perú, Uruguay, Brasil y Argentina. La incidencia de la enfermedad hidatídica en nuestro país es de un 1.4/100.000 habitantes (año 2010)¹.

La enfermedad hidatídica se ha caracterizado por su gran impacto en la salud pública, por ser una condición de diagnóstico tardío y con un alto costo en su tratamiento^{1,2}.

La presentación clínica de la enfermedad hidatídica depende del órgano afectado y la concurrencia de complicaciones, existiendo un grupo importante de pacientes que adquieren la enfermedad y se mantienen asintomáticos. En estos casos la presencia del quiste resulta en un hallazgo imagenológico³.

Los quistes hidatídicos pueden existir en cualquier órgano. Sin embargo, sus localizaciones más frecuentes son el hígado (2/3 de los casos) y el pulmón (1/5 de

los casos)⁴. Otras localizaciones menos frecuentes incluyen bazo, huesos, riñones, cerebro, corazón, peritoneo y tejido celular subcutáneo⁵. Hasta un 80% de los pacientes tienen compromiso de solo un órgano, existiendo en éste a su vez, un solo quiste. El compromiso cardíaco en la enfermedad hidatídica es poco frecuente y representa entre el 0,5% y 2% de los pacientes con hidatidosis⁶.

La afección cardíaca puede producirse por tres distintos mecanismos: la extensión desde estructuras comprometidas cercanas al corazón, la diseminación desde la circulación sistémica o la diseminación proveniente desde la circulación pulmonar⁷.

Se presenta el caso de una paciente portadora de esta patología, atendida en el Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción.

Caso clínico:

Una mujer de 20 años, sin antecedentes mórbidos conocidos, procedente de un sector rural cercano a Longaví en la Región del Maule, consultó por historia de disnea de esfuerzos y palpitaciones de 6 meses de evo-

Figura 1: Ecocardiograma trans torácico en que se observa imagen quística en el apex del corazón.

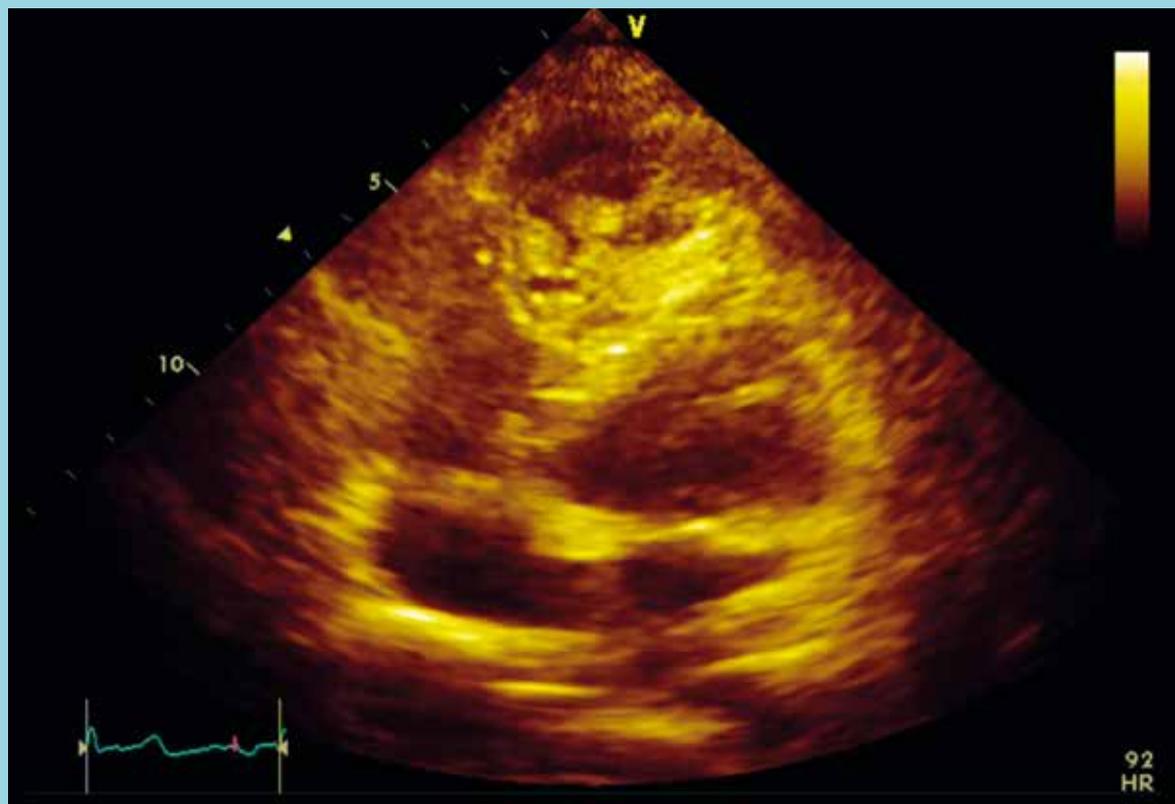




Figura 2: Tomografía axial computada de tórax con contraste, en que se observa una imagen densa en el septum inter ventricular y apex.



lución. Sus signos vitales y el examen cardíaco y pulmonar eran normales.

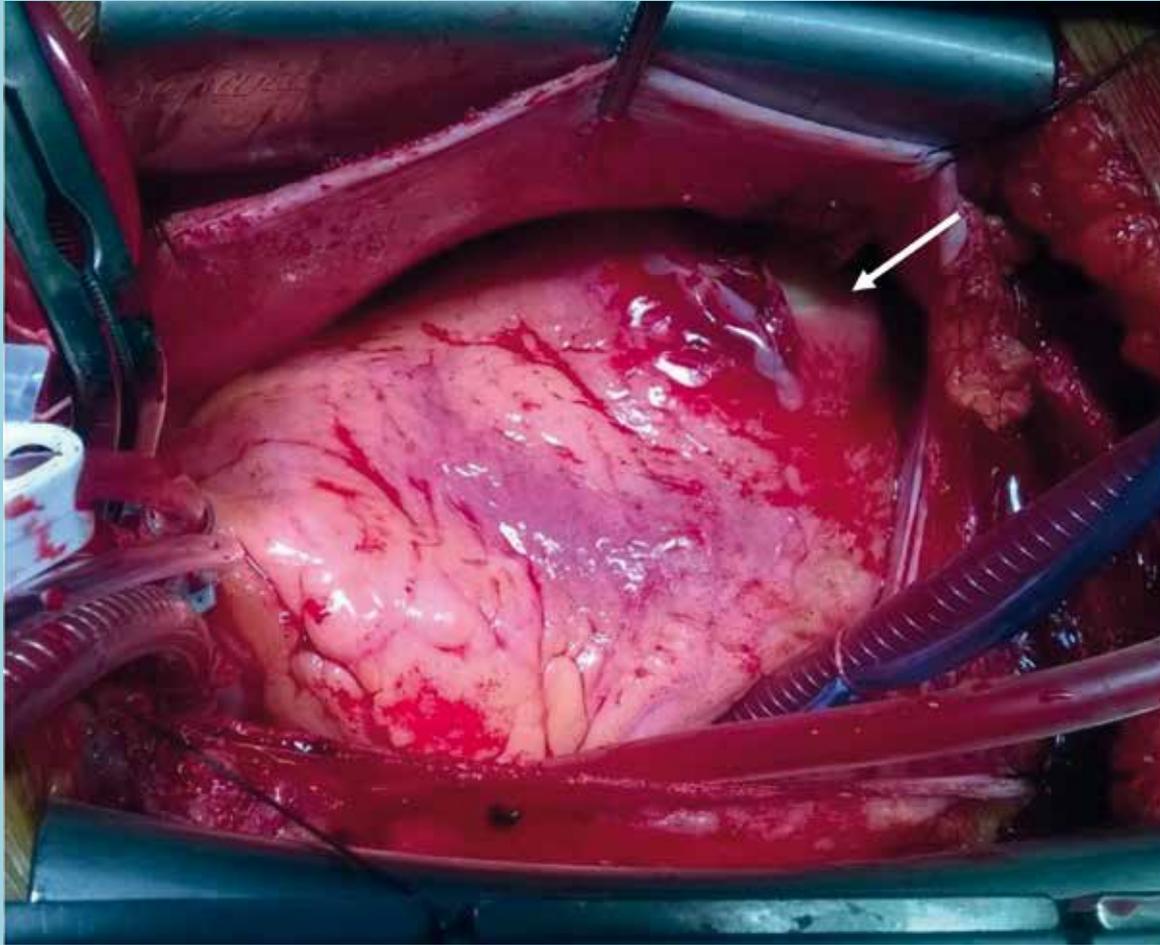
Los resultados de exámenes bioquímicos habituales fueron normales. El electrocardiograma evidenció alteraciones de la repolarización ventricular propias de sobrecarga de ventrículo izquierdo. Inicialmente, un ecocardiograma transtorácico mostró un ventrículo izquierdo de tamaño y función normales. Se identificó una imagen quística en relación con el ventrículo derecho y desplazamiento del tabique interventricular (Figura 1).

Una tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis mostró una masa cardíaca, compatible con los hallazgos del ecocardiograma (Figura 2). Además, se descartó la presencia concomitante de quistes en hígado,

pulmones u otros órganos. Se planteó la sospecha de un quiste hidatídico cardíaco y se decidió su tratamiento quirúrgico.

La cirugía se realizó bajo anestesia general y el corazón se abordó por esternotomía media. El corazón era de tamaño, morfología y contractilidad normales. A nivel de la punta del ventrículo derecho se observó una masa de aproximadamente 10 cm de diámetro, adherido al pericardio y con una zona necrótica en el centro (Figura 3). El corazón fue protegido con compresas y se aisló la zona mediante gases con solución salina al 10%. Se efectuó una punción y aspiración de la lesión, que dio salida a líquido, vesículas y membranas característicos de quiste hidatídico. Posteriormente, se destechó la cavidad y se extrajeron las membranas y contenido.

Figura 3: Imagen intra operatoria en la que se observa un aumento de volumen y una zona necrótica en el apex del corazón (flecha).



La cavidad peri quística comprometía septum y paredes ventriculares, pero sin comunicación con ellas. Se efectuó capitonaje de los bordes con sutura continua de polipropileno 5-0 y el cierre del defecto con sutura continua de polipropileno 3-0 en 2 planos.

El estudio anatómo-patológico confirmó que se trató de un quiste hidatídico (Figura 4).

Posterior a la cirugía, la paciente se recuperó sin complicaciones y fue dada de alta a su domicilio, con indicación de tratamiento con albendazol por tres meses.

En el seguimiento a cuatro años no existe evidencia de recidiva de la enfermedad.

Discusión:

La afección cardíaca por enfermedad hidatídica es una condición poco frecuente. No existen series grandes y en la literatura solo se pueden encontrar publicaciones con reportes de casos, especialmente en África, Medio

Oriente e India, con series de hasta 19 pacientes⁸.

La presentación clínica está determinada por la ubicación del quiste, su tamaño e integridad⁷. Distintas series muestran variabilidad respecto a la frecuencia en la localización de los quistes, predominando la ubicación en el ventrículo izquierdo (47% - 75%), ventrículo derecho (15% - 41,7%)^{7 - 10} y otras ubicaciones menos frecuentes como el tabique interventricular, pericardio, arteria pulmonar y aurícula derecha.

Existe una amplia gama de presentaciones clínicas, desde pacientes asintomáticos en quienes solo constituye un hallazgo¹⁰, hasta pacientes que presentan manifestaciones como disnea, arritmias, insuficiencia cardíaca^{8, 9}, signos electrocardiográficos de isquemia, alteraciones en el segmento ST y onda T¹¹, dolor precordial con electrocardiografía normal¹², fiebre^{13, 14} y síncope^{14, 15}.

El estudio diagnóstico, basado en el nivel de sospecha



Figura 4: Membranas y quistes retirados del corazón.



y la disponibilidad de recursos, puede incluir serología, electrocardiografía, estudios de imágenes como radiografía de tórax, tomografía computarizada, ecocardiograma transesofágico y transtorácico, angiografía coronaria y resonancia magnética^{7-9, 11-13, 16}.

El tratamiento de elección es quirúrgico, describiéndose en la mayoría de los casos un abordaje vía esternotomía media, reservando otras vías de abordaje, como la toracotomía anterolateral, para locaciones de más difícil acceso¹⁰.

Como tratamiento complementario está descrito el uso de antiparasitarios como albendazol o mebendazol post cirugía, variando la dosis entre 400mg cada 12h y 400 mg al día de albendazol. El uso del tratamiento médico con antiparasitarios está recomendado con el fin de reducir el riesgo de recurrencia, especialmente en aque-

llos pacientes en que está comprometida la integridad del quiste¹¹. Sin embargo, no hay acuerdo en cuanto a la prolongación del tratamiento que suele variar entre 6 meses y 5 años¹⁵.

El período de seguimiento está en estrecha relación con el tiempo total de tratamiento farmacológico post cirugía. Diversas series de casos reportan periodos de seguimiento que van desde los 6 meses hasta los 7 años. En los controles posteriores de la mayoría de las series no se describe recurrencia de la enfermedad, ni anomalías cardíacas, existiendo sólo casos excepcionales de complicaciones que van desde la necesidad de reintervención a la muerte súbita^{7-11,16}.

Entre los métodos de imagen utilizados en el seguimiento de los pacientes, se incluyen la resonancia magnética, la tomografía computarizada y el ecocardiograma.



Referencias

1. INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE. Vigilancia de Hidatidosis. Chile, 2010 – 2014. [Internet] Ispch.cl. 2015. [cited 29 July 2018]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Bolet%C3%ADn%20Hidatidosis%2030-03-2015.pdf>.
2. MARTÍNEZ G P. Hidatidosis humana: antecedentes generales y situación epidemiológica en Chile, 2001-2009. Revista chilena de infectología. 2011; 28(6): 585 - 591.
3. PINTO GP. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hidatidosis. Revista Chilena de Cirugía. 2017;69 (1):94-98.
4. DA SILVA A. HUMAN ECHINOCOCCOSIS: A Neglected Disease. Gastroenterology Research and Practice. 2010;2010:1-9.
5. SALAMONE G. Uncommon localizations of hydatid cyst. Review of the literature. Giornale di Chirurgia - Journal of Surgery. 2016;
6. REIN R, NIGGEMANN B, RUNGE M. Echinococcosis of the heart. Herz. 1996 Jun;21 (3):192-7.
7. TEKIN A, DURMAZ M, DAĞLI M, AKBAYRAK S, AKBAYRAK P, TURGUT B. Left ventricular hydatid cyst mimicking acute coronary syndrome. Radiology Case Reports. 2018;13 (3):697-701.
8. NOAMAN H, RAWAF S, Majeed A, Salmasi A. Hydatid Cyst of the Heart. Angiology. 2017;68 (9):765-768.
9. FIENGO L, BUCCI F, GIANNOTTI D, PATRIZI G, REDLER A, KUCUKAKSU D. Giant Cardiac Hydatid Cyst in Children: Case Report and Review of the Literature. Clinical Medicine Insights: Case Reports. 2014;7:CCRRep.S15862.
10. TANYELIO, DERELI Y, MERCANI I, GORMUS N, YUKSEK T. New World's old disease: cardiac hydatid disease and surgical principles. Cardiovascular Journal of Africa. 2017;28 (5):304-308.
11. YALINIZ H, TOKCAN A, Salih OK, Ulus T. Surgical Treatment of Cardiac Hydatid Disease: A Report of 7 Cases. Texas Heart Institute Journal. 2006;33 (3):333-339.
12. GUNAY N, OCAL L, AKSOY S, BAKTIR A, KESER N. A Giant Isolated Cardiac Hydatid Cyst in the Interventricular Septum. Korean Circulation Journal. 2017;47(3):418.
13. FARAJI R, SABZI F, VAZIRI S. Right ventricular hydatid cyst ruptured to pericardium. Annals of Cardiac Anaesthesia. 2015;18(3):445.
14. MALIK V, DIVYA A, HOTE M, JAIN P. Interventricular septal hydatid cyst: Transesophageal echocardiography as a therapeutic tool during bypass. Annals of Cardiac Anaesthesia. 2015;18(3):421.
15. L' AARJE A, LYAZIDI S, KITANE Y, ALAMI A, HABBAL R. Cardiac hydatid cyst of the right ventricle: Severe localization. Journal of Cardiology Cases. 2017;16(4):138-140.
16. KAHLFUSS S, FLIEGER R, ROEPKE T, YILMAZ K. Diagnosis and treatment of cardiac echinococcosis. Heart. 2016;102(17):1348-1353.



Diagnóstico diferencial de las taquicardias de complejo ancho: un desafío permanente

René Asenjo^{1,2}, Raimundo Morris^{1,2}, Eduardo Sanhueza¹, Mario Ortiz¹, Mauricio Cereceda^{1,3}.

1. Unidad de Arritmias, Departamento Cardiovascular Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

2. Departamento de Cardiología Clínica Alemana de Santiago, Santiago, Chile.

3. Servicio de Cardiología Clínica Santa María, Santiago, Chile.

Sin financiamiento; sin conflictos de interés.

Recibido el 02 de enero 2020 / Aceptado el 18 de marzo 2020

Rev Chil Cardiol 2020; 39: 55-65

El diagnóstico electrocardiográfico correcto de la causa de una taquicardia de complejo QRS ancho (TCA) es fundamental, ya que tanto el manejo, como el pronóstico del paciente, es diferente según su etiología, y define el estudio que debemos realizar. Numerosos criterios y algoritmos han sido descritos para diferenciar el origen de estas taquicardias. Sin embargo, muchos de estos son complejos y difíciles de aplicar para el

médico menos experimentado. Esto es particularmente importante en los servicios de emergencia, donde se necesita una definición rápida que permita un manejo agudo apropiado. En la presente revisión analizamos los diferentes mecanismos de las TCA y los principales criterios diagnósticos en el ECG, reforzando, especialmente, aquellos de aplicación rápida y de alto rendimiento diagnóstico.

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



Wide QRS tachycardia: a diagnostic challenge

The correct electrocardiographic diagnosis of the cause of a wide QRS complex tachycardia (WCT) is essential since both management and prognosis of the patient.

The correct electrocardiographic diagnosis of the cause of a wide QRS complex tachycardia (WCT) is essential since both management and prognosis is different according to its etiology and defines the study that we should perform.

Numerous criteria and algorithms have been described to differentiate the origin of these tachycardias.

However, many of these are complex and difficult to apply to the less experienced doctor. This is particularly important in emergency rooms, where a rapid definition is needed to allow proper therapy. In this review we analyze the different mechanisms of WCT and the main EKG diagnostic criteria, emphasizing those which can be applied rapidly and have high diagnostic value.

Keywords: Wide QRS complex tachycardia; Ventricular tachycardia; Supraventricular tachycardia with aberrant conduction; preexcited tachycardia,

Introducción:

Las taquicardias de complejo ancho (TCA), definidas como aquellas en que el complejo QRS mide 0.12 s o más, pueden deberse a una taquicardia ventricular (TV), o a una taquicardia supraventricular (TSV), conducida con aberrancia o a través de una vía accesoria (taquicardia preexcitada). Aunque se han descrito varios algoritmos y criterios electrocardiográficos, el diagnóstico diferencial sigue siendo un desafío. Debido a que el pronóstico y manejo difiere según su causa, resulta fundamental conocer los elementos electrocardiográficos que permiten hacer un diagnóstico correcto. Esto es particularmente importante en las urgencias, donde un manejo inadecuado puede tener consecuencias desastrosas para el paciente^{1,2,3}. Los algoritmos y criterios para diferenciar las TCA presentan distintos niveles de complejidad que suelen limitar su utilidad en una situación clínica que requiere de definiciones diagnósticas y terapéuticas rápidas.

El objetivo de esta revisión es analizar las características electrocardiográficas más útiles para diferenciar una TV de una TSV con aberrancia, y de una taquicardia preexcitada, enfocándonos especialmente en aquellos elementos que faciliten un diagnóstico rápido. El contenido de este artículo se refiere solo a las TCA regulares.

Causas de taquicardias regulares de complejo ancho.

Una taquicardia puede tener complejo QRS ancho por tres razones: 1) La taquicardia tiene origen ventricular, 2) El impulso nace en el tejido supraventricular (SV), pero se conduce con aberrancia, como ocurre en la taquicardia paroxística SV (TPSV) y las distintas taquicardias auriculares. La aberrancia puede deberse a un bloqueo de rama preexistente, o más comúnmente a un bloqueo funcional, debido a que la taquicardia encuentra refractaria una rama del haz de His, y 3) Porque una taquicardia SV es conducida por una vía accesoria -o preexcitada-. Las taquicardias preexcitadas corresponden al flutter u otras taquicardias auriculares, o a una taquicardia antidrómica en la que el impulso SV se propaga a los ventrículos por la vía accesoria y retrógradamente por el nódulo aurículo ventricular (AV) o una segunda vía accesoria. No consideramos en esta revisión otras raras causas de TCA.

Cerca del 80% de las TCA regulares corresponden a una TV y 15-20% a una TSV con aberrancia². Las taquicardias preexcitadas y raras causas de TCA (drogas, hiperkalemia, etc.) representan entre 1 y 5%. La mayor incidencia de TV descrita probablemente corresponde a poblaciones seleccionadas de pacientes referidos para



Tabla 1. Criterios y algoritmos para el diagnóstico de taquicardia ventricular

Wellens (8)	Kindwall (9)	Brugada (12)	Vereckei(13)	Pava (19)
(Derivaciones V1 y V6)	(Derivaciones V1,V2 y V6 TAC con morfología de BRI)	(Todas las derivaciones precordiales)	(Sólo derivación AVR)	(Sólo derivación DII)
Disociación AV	R o r > 30ms en V1 o V2	Ausencia de complejos RS	Onda R inicial	RWPT de 50 ms o más*
QRS > 140 MS	q o Q en V6	Duración de RS > 100 ms	Onda r o q inicial > 40 ms	
Eje eléctrico > de -30°	Duración > 60 ms desde inicio del QRS al nadir de la onda S en V1 o V2	Disociación AV	Melladura en rama descendente de QRS predominantemente negativo	
Morfología de BRD: QRS mono o bifásico Relación R/S < 1 en V6	Melladura en rama descendente de la onda S en V1 o V2	Morfología de BRD: R monofásica, qR o Rsr' en V1 Relación R/S<1 en V6	Relación Vi/Vt menor o igual a 1 **	
Morfología de BRI : QR o QS en V6		Morfología de BRI: En V1o V2: -R >30 ms, -Duración >60ms desde inicio de R al nadir de S -Melladura en onda S En V6: QR o QS		

*RWPT = Medición desde inicio al primer cambio de polaridad de un QRS positivo o negativo.

**Relación Vi/Vt: resultado en mV de la división de los primeros 40ms con los últimos 40ms del complejo QRS

TAC = Taquicardia de complejo ancho; AV = Aurículo ventricular; BRD = Bloqueo de rama derecha; BRI = Bloqueo de rama izquierda

evaluación electrofisiológica. En los servicios de urgencia, en cambio, es más frecuente que las TCA tengan de base una TSV y en las unidades de cuidados intensivos la proporción de pacientes con TV y TSV es similar⁴.

Los tejidos involucrados según la causa de la TCA difieren y son determinantes de la respuesta al manejo farmacológico. Así, la amiodarona y procainamida, que actúan ampliamente en los tejidos cardíacos, pueden convertir prácticamente todas las arritmias que causan una TCA. En cambio, el verapamilo y la adenosina -de acción más específica-, pueden ser efectivas en solo algunas de ellas, como TPSV y TV idiopáticas, pero peligrosas en las TV secundarias a una cardiopatía estructural y taquicardias preexcitadas, las que pueden degenerar en fibrilación ventricular (FV)^{2,5}.

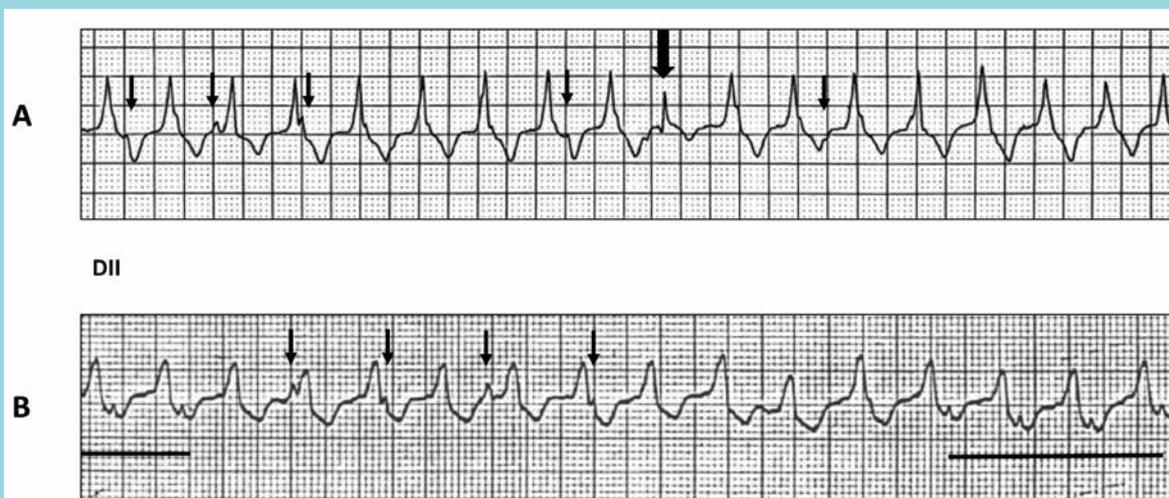
Criterios electrocardiográficos.

Para el análisis de las TCA tradicionalmente se las clasifica en aquellas con morfología de tipo bloqueo de rama derecha (BRD) o izquierda (BRI), según la morfología del QRS en V1. Salvo raras excepciones, la disociación AV diferencia una TV de las otras causas de TCA, pero se observa en pocos pacientes^{1,6}. Esto ha incentivado la

búsqueda de otras características electrocardiográficas que permitan diferenciarlas. Desde que en 1965 Sandler y Marriott describieron las características de los extrasístoles ventriculares de los SVs con aberrancia⁷, numerosos autores han estudiado diferentes criterios y algoritmos para definir la causa de una TCA. Entre los más importantes destacan los estudios de Wellens et al⁸, y luego de Kindwall et al⁹, quienes describieron patrones morfológicos de las TV en V1 y V6 para taquicardias con morfología de BRD y de BRI, y características del eje eléctrico que fueron validados en estudios posteriores^{10,11}. En 1991, Brugada et al¹² publicaron un algoritmo basado en el estudio de 554 TCA. Además de los criterios previamente descritos por Wellens y Kindwal, incorporaron 2 características de las TV no observadas previamente: ausencia de un complejo RS en precordiales y, si existe un complejo RS, que la duración desde el inicio de la onda R al nadir de la onda S sea >100ms. Cuando los 4 pasos de este algoritmo se cumplieron la sensibilidad y especificidad para TV fue de 99% y 97%, respectivamente. Recientemente, Vereckei et al¹³, reportaron un algoritmo enfocado sólo en aVR. Con los 4 criterios propuestos se estableció el diagnóstico de TV con una sensibilidad de



Figura 1.- Relación aurículo ventricular durante taquicardia ventricular (AV): En A se observa disociación AV (flechas delgadas muestran algunas ondas P disociadas), y una captura sinusal (flecha gruesa); En B se muestra conducción VA 1x1 intermitente (línea horizontal). Las flechas muestran ondas P disociadas.



97% y especificidad de 75%. Finalmente, Pava et al¹⁴, analizaron el segmento inicial de la derivación DII en 218 TCA. Una duración de 50ms, o más, desde el inicio del complejo ventricular al primer cambio de polaridad de un complejo QRS positivo o negativo (definido por lo autores como RWPT) tuvo una sensibilidad de 93% y especificidad de 99% para TV. La Tabla I resume los distintos criterios para diagnosticar una TV.

La mayoría de los estudios que han evaluado la utilidad

de estos algoritmos y criterios no ha logrado reproducir el alto valor diagnóstico reportado originalmente y, en la práctica, tienen rendimientos de sólo 70 a 80%^{2,11,15,16}. Así, parece más apropiado concentrarse en los criterios individuales de mejor rendimiento y que sean más fáciles de aplicar en la urgencia. En este sentido, es destacable el estudio recientemente publicado por Jastrzębski et al¹⁷. Basado en el análisis de 786 trazados establecieron un score para definir el diagnóstico de TV. De numerosos criterios previamente analizados, seleccionaron 7 de acuerdo con su rendimiento y simplicidad, asignando 1 punto a 6 de ellos, y 2 a la presencia de disociación AV (Tabla II). Cuando en una TCA se observó 1 criterio la especificidad para TV fue de 63%, aumentando progresivamente según los criterios encontrados, hasta 100% con 4 de ellos. Así, considerando que es improbable encontrar un patrón definitivo de TV y que la mayoría de ellas exhiben varios criterios, la suma de estos parece ser un método de mayor rendimiento diagnóstico.

Tabla II. Score diagnóstico de taquicardia ventricular (modificado de Jastrzebski M et al¹⁷).

Criterios:

Valoración de 1 punto: onda R inicial en V1, onda r inicial >40ms en V1 o V2, melladura de onda S en V1, onda R inicial en aVR, RWPT > o igual a 50ms en DII, ausencia de RS en precordiales.

Valoración de 2 puntos: disociación aurículo ventricular.

Puntuación	Sensibilidad	Especificidad
1	93.3 %	63.2%
2	76.4%	88.3%
3	56.9%	99.6%
4 o >	32.6%	100%

RWPT: duración del segmento desde el inicio al primer cambio de polaridad de un complejo QRS positivo o negativo. TV: taquicardia ventricular. Modificado de Jastrzebski M et al. (17)

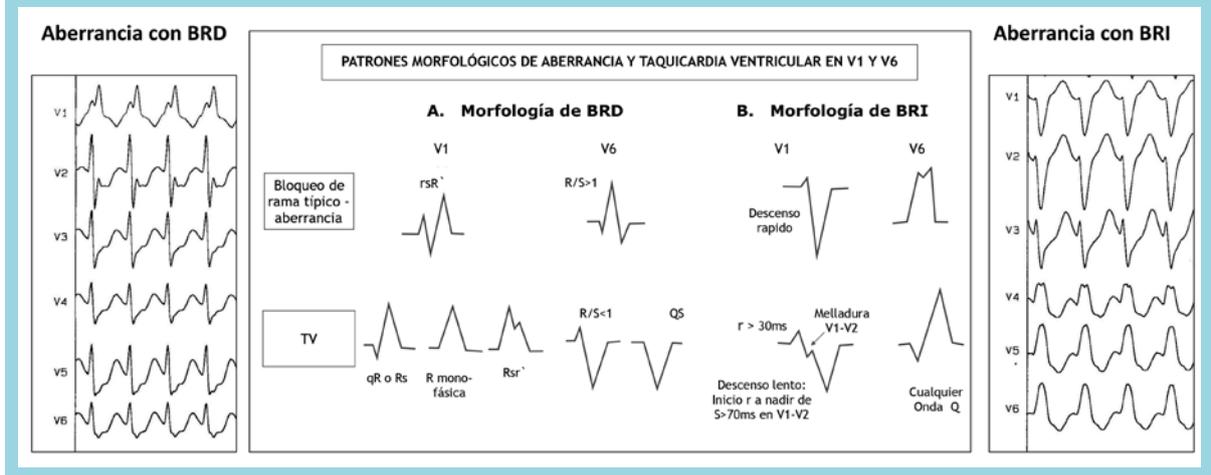
Análisis de criterios individuales para taquicardia ventricular

1.- Relación aurículo ventricular durante la taquicardia.

La disociación AV es el criterio más importante para catalogar una TCA como TV. Se caracteriza porque hay más complejos ventriculares que ondas P y que estas no se relacionan con los complejos QRS (Fig. 1a). Excepcionalmente, puede ocurrir en una taquicardia SV



Figura 2.- Esquema de criterios morfológicos para taquicardia ventricular y aberrancia de conducción. En ambos lados se muestran las derivaciones precordiales con ejemplos de aberrancia. BRD: bloqueo de rama derecha; BRI: bloqueo de rama izquierda.



(particularmente de la unión AV)¹. En series grandes la disociación A-V se describe entre 10 a 24% de los casos^{2,10,12}. Sin embargo, la distinción de la onda P durante taquicardia depende de la frecuencia de ésta y la experiencia del observador. Durante una TV también puede haber conducción retrógrada a las aurículas, ya sea 1x1 o

variable¹⁻³ (Fig. 1B). La disociación AV y cualquier grado de conducción retrógrada variable descarta una taquicardia antidrómica. Una conducción auricular retrógrada 1x1, en cambio, es parte del circuito de una taquicardia antidrómica, por lo que no permite distinguirla de una TV conducida retrógradamente 1x1^{1,6}.

Figura 3.- Criterios morfológicos de taquicardia ventricular.

A.- Taquicardia de complejo ancho con morfología de bloqueo de rama derecha: onda R monofásica en V1 y QS en V6 (criterio de Wellens); en aVR la onda R es positiva (criterio de Verecke); Ausencia de RS en precordiales (criterio de Brugada). B.- Taquicardia de complejo ancho con morfología de bloqueo de rama izquierda: hay complejo QS en V6 (criterio de Wellens y Kindwall); y onda R en aVR (criterio de Verecke). C.- Taquicardia de complejo ancho con morfología de bloqueo de rama izquierda: se observa una escotadura en la onda S de V2 (flecha), criterio de Kindwall. Se destaca sólo los criterios morfológicos, pero nótese el lento inicio de los complejos ventriculares en los 3 ejemplos mostrados.

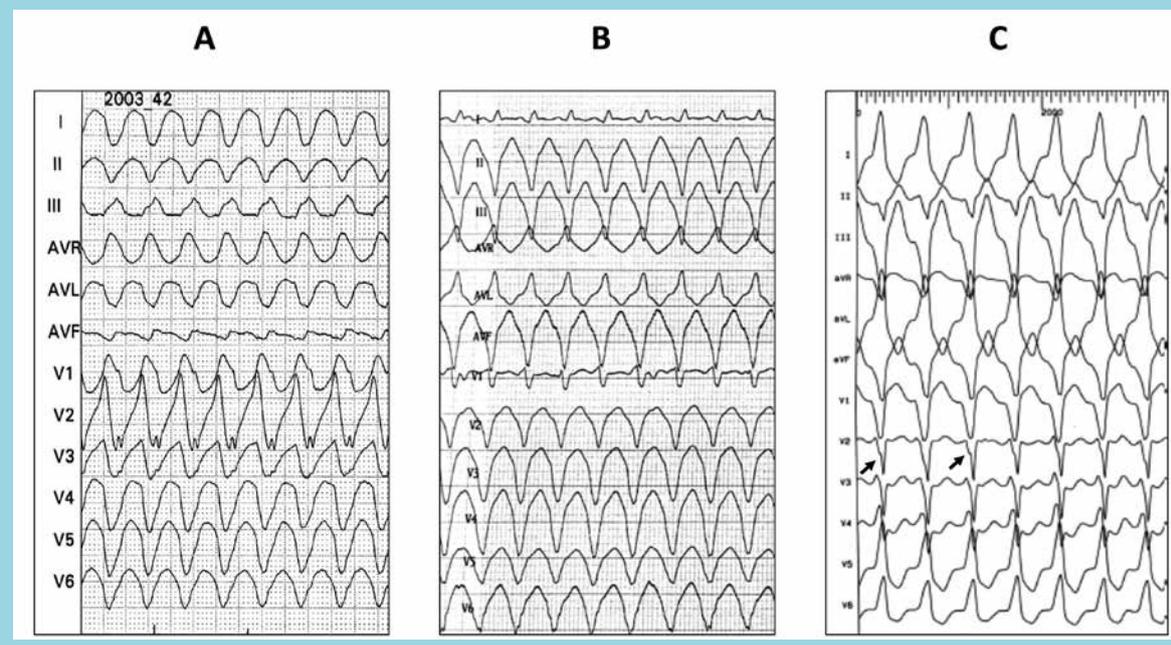
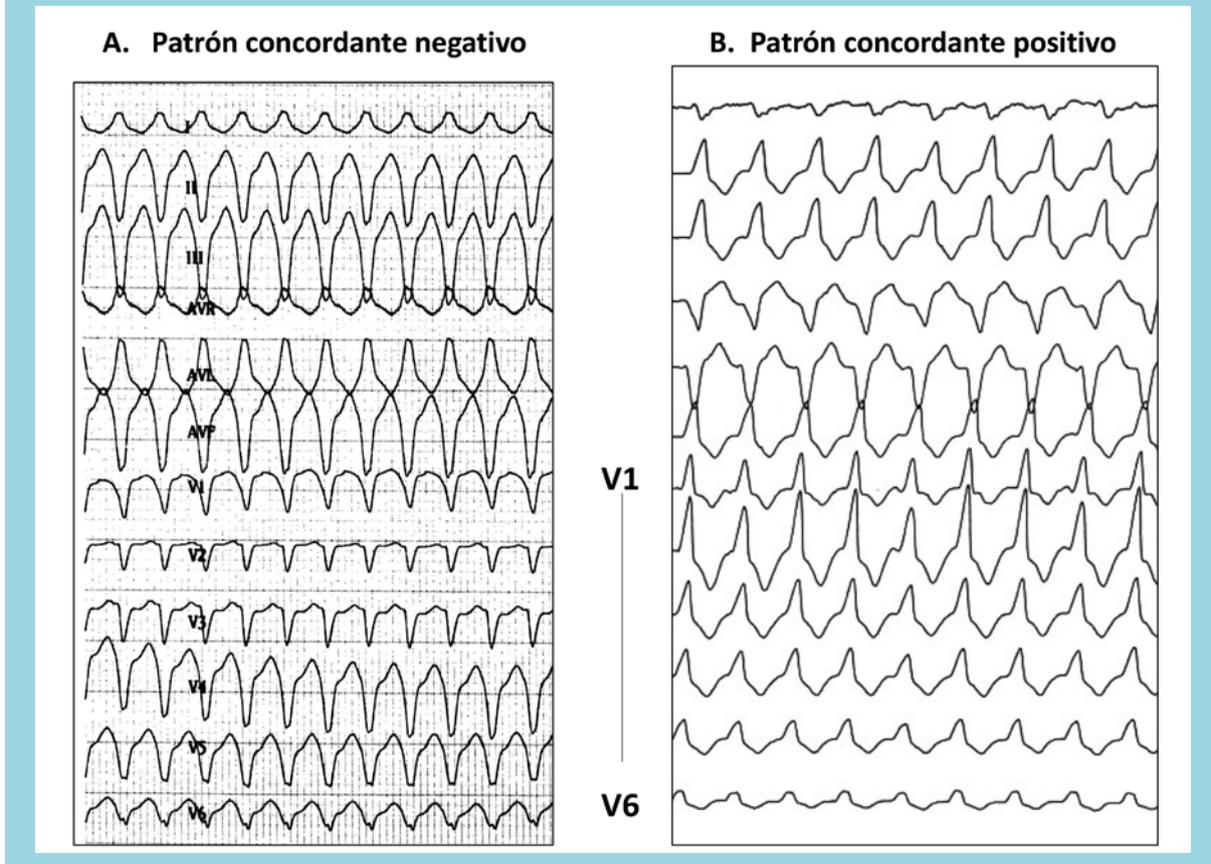


Figura 4.- Patrón concordante en precordiales. En A los complejos QRS de V1 a V6 son todos negativos y en B son todos positivos. Estos cumplen también con el primer criterio de Brugada - ausencia de RS en precordiales-. Nótese que en A también se cumple el criterio de R positivo en aVR.



Los complejos de fusión y capturas sinusales se observan en cerca del 10% de los casos⁸. Hay captura cuando un estímulo sinusal alcanza a ser conducido por el nódulo AV dando un complejo QRS angosto durante taquicardia. Complejo de fusión indica que el estímulo sinusal alcanza al miocardio ventricular parcialmente despolarizado por la taquicardia, dando una morfología que es el resultado de ambos frentes de activación. La base para que ocurran capturas y fusión es la ausencia de relación AV fija, indicando disociación AV o conducción retrógrada intermitente de la taquicardia^{1,6}.

2.- Características de los complejos ventriculares.

Estos se basan en la duración y morfología de los complejos QRS, y en el eje eléctrico resultante. La duración de los complejos QRS se afecta por drogas, niveles de potasio y por retardos importantes de la conducción intraventricular (CIV). La morfología, en cambio, es dependiente del sitio de origen de la taquicardia y de las ca-

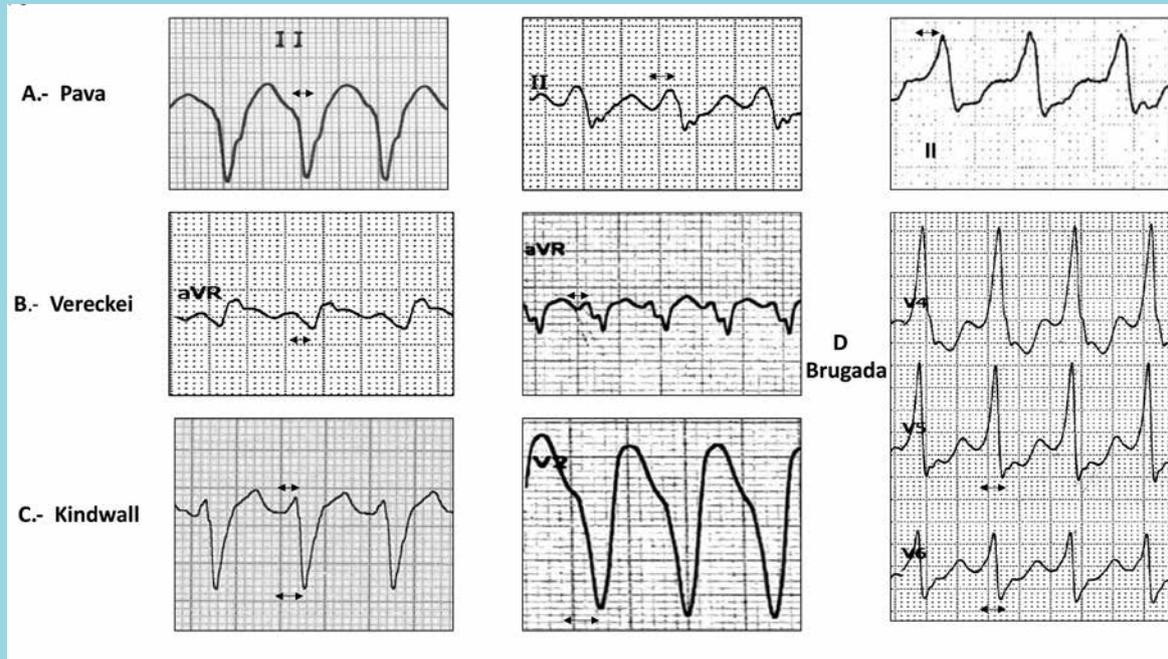
racterísticas de la conducción en esa zona, y no se afecta mayormente por factores externos.

a) Características morfológicas del QRS. Una TSV que se propaga por el sistema de conducción normal, pero con BRD o BRI, tiene una morfología típica de ese trastorno de conducción. Una taquicardia que se propaga desde el músculo ventricular por una TV o una taquicardia preexcitada, en cambio, dará un patrón diferente. Wellens et al⁸, describieron características de los complejos QRS en V1 y V6 que fuertemente orientan a TV. En taquicardias con morfología de BRD: V1 con patrón mono o bifásico, o trifásico con onda R inicial más alta que r_s , y en V6 un QRS predominantemente negativo. En taquicardias con morfología de BRI: presencia de cualquier onda Q en V6 (Figs. 2 y 3).

Otra característica es un patrón concordante en las derivaciones precordiales, es decir todos los complejos ventriculares positivos o negativos^{1,6} (Fig. 4). Un patrón



Figura 5.- Criterios de duración del segmento inicial del complejo QRS en taquicardia ventricular.



concordante negativo casi siempre corresponde a una TV y no es esperable en taquicardias pre-excitadas, porque no hay inserciones de vías accesorias en sitios del miocardio que den esa morfología^{6,10}. Un patrón concordante

positivo puede observarse en una TV y en taquicardias pre-excitadas por una vía accesoria de inserción postero basal del ventrículo izquierdo^{1,6}. La ausencia de complejos RS en las derivaciones pre-

Figura 6.- Criterios de duración segmento inicial del QRS: Taquicardia de complejo ancho de 260/min con morfología de bloqueo de rama izquierda que sugiere aberrancia (ausencia de criterios morfológicos de taquicardia ventricular).

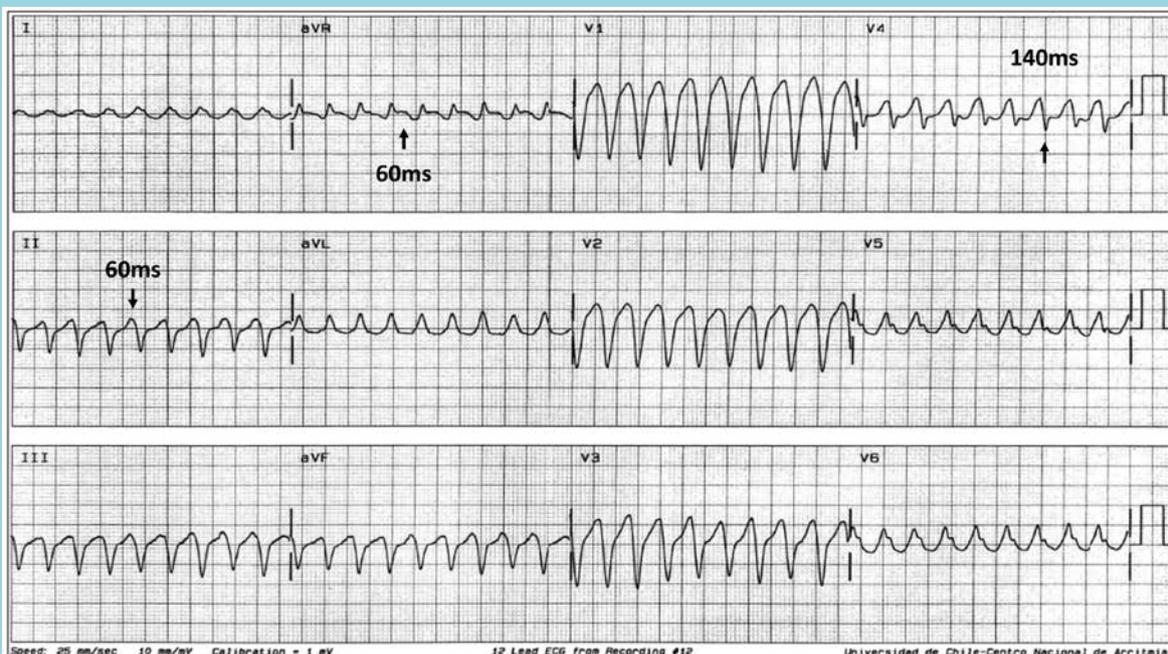


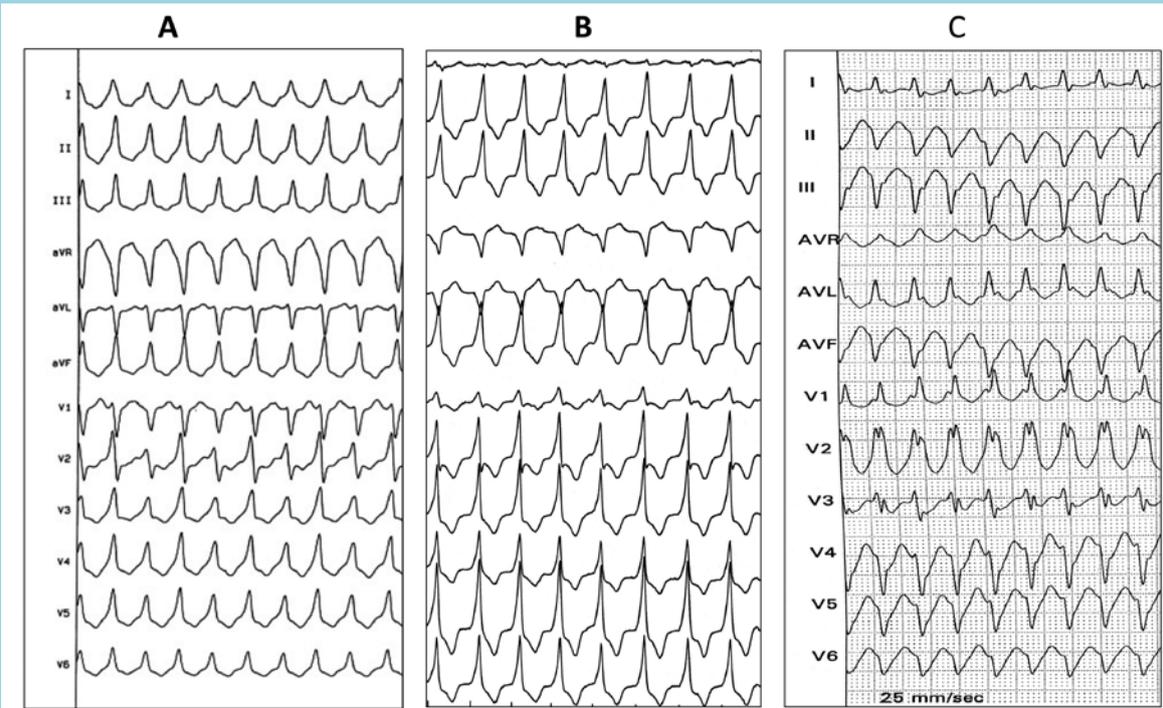


Figura 7.- Taquicardias ventriculares idiopáticas.

A.- Taquicardia del tracto de salida de ventrículo derecho: morfología de bloqueo de rama izquierda con eje inferior. No se observan otros elementos de taquicardia ventricular;

B.- Taquicardia del tracto de salida de ventrículo izquierdo: morfología de bloqueo de rama derecha con eje inferior. Es diagnóstico de taquicardia ventricular el patrón bifásico en V1 (Rs).

C.- Taquicardia idiopática de ventrículo izquierdo (del fascículo posterior): morfología de bloqueo de rama derecha con patrón de taquicardia ventricular en V1 y V6 y onda R en aVR.



cordiales tuvo una especificidad de 100% para TV en el estudio de Brugada¹². La presencia de onda R inicial en aVR (onda R monofásica o complejo RS con R predominante) descrito por Verecke¹³ permitió un diagnóstico de TV en 99% de los casos. La racionalidad de esta observación es que durante una TSV conducida con aberrancia, tanto la activación septal inicial como la activación ventricular posterior se alejan de aVR produciendo un complejo QRS negativo, por lo que no es esperable una onda R predominante en esa derivación. Finalmente, Kindall describió que en TCA con morfología de BRI una muesca o escotadura en la onda S en V1 o V2 tuvo un valor predictivo para TV de 97%⁹.

El rendimiento diagnóstico de los criterios morfológicos en pacientes con trastornos de CIV de base ha sido estudiado por algunos autores^{15,18}, concluyendo que 5 de ellos tienen una muy alta especificidad para TV: 1) presencia de onda R inicial en aVR; 2) un patrón concordante en precordiales; 3) ausencia de un complejo RS en

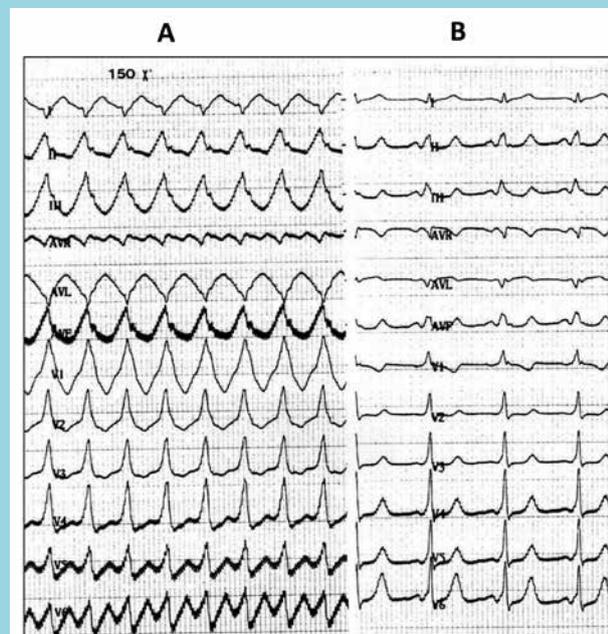
precordiales; 4) un patrón de tipo Rsr' o Rr' en V1 y QS o QR en V6 en morfología de BRD, y 5) onda q en V6 en morfología de BRI.

En suma, una TCA que no tenga un patrón típico de un bloqueo de rama debe inclinarnos a que esa taquicardia debe ser de origen ventricular o pre- excitada.

b) Análisis de la duración del complejo QRS. La velocidad de propagación del impulso difiere según el sitio donde ocurre. En los ventrículos la conducción del sistema de His-Purkinje es varias veces más rápida que en el miocardio contráctil (2.5 m/s vs 0.4-0.9 m/s respectivamente)¹⁹. Esto explica que los complejos QRS en una TV y una taquicardia pre- excitada sean más anchos que en una TSV con aberrancia. Estudios iniciales mostraron que una TCA con morfología de BRD con un QRS >140 ms, y con morfología de BRI > 160 ms, sugieren TV^{8,9}. Este criterio es más útil en pacientes con una TSV con bloqueo de rama funcional, y sin cardiopatía avan-



Figura 8.- Taquicardia preexcitada por una vía lateral izquierda. A.- La taquicardia tiene morfología de bloqueo de rama derecha y puede ser diagnosticada como ventricular ya que la morfología monofásica en V1 y la duración del segmento inicial del QRS en DII y aVR cumplen criterios de taquicardia ventricular. Sin embargo, los complejos QRS son predominantemente positivos en V4-V6 y en aVR el QRS es negativo, lo que orienta a origen supraventricular de la taquicardia. B.- Trazado en ritmo sinusal del mismo paciente mostrando la preexcitación ventricular.



zada². En cambio, en retardos preexistentes de la CIV, uso previo de antiarrítmicos (propafenona y flecainide), y cardiopatías avanzadas, es habitual que la conducción ventricular sea más lenta, por lo que su valor como marcador de TV disminuye¹⁵.

Más importante que la duración total del complejo QRS es la duración de su segmento inicial. En la TSV con aberrancia la activación inicial del septum por el sistema de His-Purkinje es rápida y el ensanchamiento de los complejos QRS es principalmente dependiente de su porción media y terminal². En TV y taquicardia pre-excitada, en cambio, la activación inicial es más lenta por el retardo de la propagación del impulso a través del miocardio ventricular hasta alcanzar el sistema His-Purkinje. En varios estudios el retardo de la duración del segmento inicial de los complejos QRS es un criterio de alta probabilidad para TV. En taquicardias con morfología de BRI, Kindwal¹⁹ demostró que en V1 o V2 una medición del segmento que va desde el inicio del QRS al nadir de la

onda S > 60ms y una onda r (si está presente) > 30ms tienen una especificidad para TV de 96% y 100% respectivamente. La presencia de complejos RS en precordiales, con duración > 100ms desde el inicio de R al nadir de S, indica TV con una especificidad de 98% en el estudio de Brugada, lo que fue independiente de la duración total del complejo QRS y de la morfología de la taquicardia¹². En el algoritmo de Verecke la duración de r o q inicial en aVR > 40ms tiene una especificidad de 92%¹³. En la derivación DII, Pava et al¹⁴, demostraron que un RWPT > 50ms tuvo una sensibilidad de 93% y especificidad de 99% para TV. En pacientes con retardo de la CIV pre-existente, Datino et al²⁰ reportaron que entre varios criterios analizados este fue el de mejor especificidad para TV (96%). Al considerar sólo DII, que es una derivación disponible en cualquier monitor, este criterio parece particularmente útil en una urgencia, donde muchas veces no se alcanza a registrar un ECG completo. Las figuras 5 y 6 muestran criterios de duración del QRS.

Algunos antiarrítmicos que enlentecen la conducción ventricular, especialmente, flecainide y propafenona, pueden ensanchar el QRS durante TSV y simular una TV²¹, pero no afectaría el segmento inicial del QRS, ya que la conducción por la vía del sistema His-Purkinje permanecería relativamente conservada³. De hecho, Verecke describe que de 158 pacientes que recibían antiarrítmicos el criterio de duración de r o q en aVR no fue afectado¹³.

Una importante limitación de los criterios relacionados con la duración de los complejos QRS son las TV que se originan cerca del sistema de conducción (TV idiopáticas del tracto de salida del ventrículo derecho o izquierdo y las TV fasciculares), que habitualmente no se asocian a cardiopatía estructural²². Estas taquicardias tienen QRS más angostos y con frecuencia son erróneamente diagnosticadas como TSV con aberrancia. Sin embargo, como es común que conviertan con drogas que se usan en las TSV, como adenosina y verapamilo, este error no conlleva riesgos mayores¹¹. Los criterios que más ayudan para diagnosticar estas taquicardias son los morfológicos, especialmente, cuando la morfología es de BRD. En morfología de BRI un eje desviado a derecha es un fuerte indicador de TV^{1,6} (Fig. 7).

c) Análisis del eje eléctrico. Dependiendo de su origen, muchas TV pueden tener un eje eléctrico en rangos normales o desviado a derecha o izquierda⁶. Sin embargo, un eje entre -90 y +/- 180°, independiente de si la morfología de la taquicardia es de BRD o BRI, y un eje desvia-



do a la derecha en taquicardias con morfología de BRI, son altamente indicativos de TV^{6,9,10}.

Diagnóstico diferencial de TV con taquicardias pre-excitadas.

Como la activación ventricular se inicia directamente en el miocardio ventricular es muy difícil diferenciar una taquicardia pre-excitada de una TV. La única característica definitiva es observar disociación AV u ondas P en menor frecuencia que complejos QRS. Steurer et al²³, estudiaron 149 trazados con TV y 119 con pre-excitación ventricular y encontraron 3 características que permiten diferenciar una TV de una taquicardia pre-excitada con una especificidad de 100% y sensibilidad de 75%. Orientan a TV: 1) complejos QRS predominante negativos de V4-V6. Esto se basa en que la activación por una vía accesoria procede desde la base hacia el ápex ventricular por lo que el QRS debe ser predominantemente positivo en esas derivaciones (Figura 8). 2) presencia de complejos QR en una o más derivaciones de V2 a V6; 3) ondas P con frecuencia menor que complejos QRS o cualquier relación AV diferente de 1x1. El rendimiento de este algoritmo fue recientemente validado por Jastrzebski et al²⁴, quienes lograron diferenciar una TV de una taquicardia pre-excitada con una especificidad de 97.6%. Finalmente, por la activación inicial de una taquicardia pre-excitada -de base a ápex- no es esperable una onda R inicial en aVR, por lo que su presencia debe también orientar a una TV¹³.

Conclusión:

Los numerosos elementos diagnósticos de las TCA son complejos, especialmente para el médico no especialista que la mayoría de las veces es quien atiende al paciente de urgencia. El conocimiento de criterios de buen rendimiento y de fácil aplicación debe permitir diferenciar correctamente la gran mayoría de las TCA. El mejor indicador de TV es la disociación AV, pero es difícil observar y puede ser demoroso buscarlo, por lo que es fundamental estar familiarizados con otros criterios fáciles de recordar y aplicar. La gran mayoría de las TV presentan más de uno de los criterios descritos por lo que su búsqueda aumentará notablemente la certeza diagnóstica. Cualquier morfología atípica de bloqueo de rama debe inclinar el diagnóstico a una TV. Criterios individuales, como la presencia de onda R en aVR y ausencia de RS en precordiales, así como duración prolongada del segmento inicial del QRS (RWTP en DII y RS en precordiales), son de aplicación fácil y de muy alto rendimiento. Lo más grave en la urgencia es tratar una TV como TSV, por lo tanto, en la duda es preferible manejarla como una TV. El uso de verapamilo y adenosina puede desencadenar FV en pacientes con TV no idiopáticas y taquicardias pre-excitadas por lo que deben evitarse. Dada la importancia de un diagnóstico correcto, si la condición del paciente lo permite, es fundamental registrar un ECG completo, o al menos las derivaciones que han mostrado ser de mayor utilidad.

Referencias

1. WELLENS HJ. Ventricular tachycardia: diagnosis of broad QRS complex tachycardia. Heart 2001;86:579-85
2. VERECKEI A. Current algorithms for the diagnosis of wide QRS complex tachycardias. Current Cardiology Review 2014;10:262-276
3. ALZAND BSN Y CRIJINS HJGM. Diagnostic criteria of broad QRS complex tachycardia: decades of evolution. Europace 2011; 13, 465-472
4. BRADY WJ, MATTU A, TABAS J, FERGUSON JD. The differential diagnosis of wide complex tachycardia. Am J Emerg Med 2017;35:1525-1529
5. DAN GA, MARTINEZ-RUBIO A, AGEWALLS, BORIANI



- G, BORGGREFE M, GAITA F, et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace* 2018; 0:1-42.
6. MARRIOTT HJL, Conover MB. Aberrancy versus ectopy. En *Marriott-Conover, Advanced Concepts in Arrhythmias*, Third Edition. St. Louis, Missouri, USA: Mosby, Inc; 1998. p.237-260.
 7. SANDLER IA, MARRIOTT HJ. The differential morphology of anomalous ventricular complexes of BBB-type in lead V1: ventricular ectopy versus aberration. *Circulation* 1965;31:551-6.
 8. WELLENS HJ, BAR FW, LIE KL. The value of the electrocardiogram in the differential diagnosis of a tachycardia with a widened QRS complex. *Am J Med* 1978;64:27-33.
 9. KINDWALL KE, BROWN J, JOSEPHSON ME. Electrocardiographic criteria for ventricular tachycardia in wide complex left bundle branch block morphology tachycardias. *Am J Cardiol* 1988;61:1279-83
 10. AKHTAR M, SHENASA M, JAZAYERI M, CACERES J, T CHOU PJ, WIDE QRS complex tachycardia. Reappraisal of a common clinical problem. *Ann Intern Med* 1988;109:905-12.
 11. GRIFFITH MJ, GARRAT CJ, MOUNSEY P. Ventricular tachycardia as default diagnosis in broad complex tachycardia. *Lancet* 1994; 343:386-388
 12. BRUGADA P, BRUGADA J, MONT L, SMEETS J, ANDRIES EWI. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation* 1991;83:1649.
 13. VERECKEI A, DURAY G, SZÉNÁSI G, ALTEMOSE GT, MILLER JM. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Heart Rhythm* 2008;5:89-98.
 14. PAVA LF, PERAFÁN P, BADIEL M, ARANGO JJ, MONT L, MORILLO CA, et al. R-wave peak time at DII: a new criterion to differentiate between wide complex QRS tachycardias. *Heart Rhythm* 2010;7:922-926
 15. ALBERCA T, ALMENDRAL J, SANZ P, ALMAZAN A, CANTALAPIEDRA JL, DELCÁN JL. Evaluation of the specificity of morphological electrocardiographic criteria for the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia in patients with intraventricular conduction defects. *Circulation* 1997;96:3527-33.
 16. JASTRZEBSKI M, KUKLA P, CZARNECKA D, KAWECKA-JASZCZ K. Comparison of five electrocardiographic methods for differentiation of wide QRS-complex tachycardias. *Europace* (2012) 14, 1165-1171
 17. JASTRZEBSKI M, SASAKI K, KUKLA P, FIJOREK K, STEC S, CZARNECKA D. The ventricular tachycardia score: a novel approach to electrocardiographic diagnosis of ventricular tachycardia. *Europace*
 18. JASTRZEBSKI M, KUKLA P, CZARNECKA D, KAWECKA-JASZCZ KL. Specificity of the wide QRS complex tachycardia algorithms in recipients of cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol* 2012;45:319-326
 19. DRAPER MH, MYA-TU M. A comparison of the conduction velocity in cardiac tissues of various mammals. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1959; 44:91-109
 20. DATINO T, ALMENDRAL J, AVILA P, GONZÁLEZ-TORRECILLA E, ATIENZA F, ARENAL A, et al. Specificity of electrocardiographic criteria for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia in patients with intraventricular conduction defect. *Heart Rhythm* 2013;10:1393-1401
 21. CRIJNS HJ, VAN GELDER IC, LIE KL. Supraventricular tachycardia mimicking ventricular tachycardia during flecainide treatment. *Am J Cardiol* 1988;62:1303-6
 22. YAMADA T. Idiopathic ventricular arrhythmias. Relevance of the anatomy, diagnosis and treatment. *Journal of Cardiology* 2016;68:463-471
 23. STEURER G, GURSOY S, FREY B, SIMONIS F, ANDRIES E, KUCK K et al. The differential diagnosis on the electrocardiogram between ventricular tachycardia and preexcited tachycardia. *Clin Cardiol* 1994;17:306-8.
 24. JASTRZEBSKI M, MOSKAL P, KUKLA P, FIJOREK K, KISIEL R, CZARNECKA D. Specificity of wide QRS complex tachycardia criteria and algorithms in patients with ventricular preexcitation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2018;23:e12493.



Antihipertensivos en pacientes con COVID-19

Andrea Ramírez-Sagredo^{1*}, Andrés Ramírez-Reyes^{1*}, María Paz Ocaranza^{2,3,4}, Mario Chiong¹, Jaime A Riquelme¹, Jorge E. Jallí^{3,4}, Sergio Lavandero.^{1,5}

1. Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas y Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
2. Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
3. Departamento Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
4. Center of New Drugs for Hypertension (CENDHY), Universidad de Chile & Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
5. Cardiology Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA.

*Ambos son primeros autores y contribuyeron de igual manera a este manuscrito.

Recibido el 4 de abril 2020 / Aceptado el 5 de abril 2020

Rev Chil Cardiol 2020; 39: 66-74

En 31 de diciembre del 2019 la Organización Mundial de la Salud fue informada por las autoridades sanitarias chinas de la aparición de casos de neumonía de origen desconocido en la ciudad de Wuhan en China. El 7 de Enero de 2020, científicos chinos identificaron a un nuevo coronavirus (temporalmente designado como “2019-nCoV”) como el agente etiológico de la enfermedad denominada COVID-19. La secuenciación del genoma del nuevo coronavirus mostró gran similitud con el coronavirus (Covid-1 o SARS-CoV) causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), ocurrido también en China entre los años 2002-2003. Por este motivo, 2019-nCoV se rebautizó como SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2) y a la fecha es responsable de la actual y grave pandemia que está ocasionando impactos sanitarios y socio-económicos a escala global.

Las investigaciones con SARS-CoV establecieron que este virus ingresa a nuestras células utilizando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA 2 o en inglés ACE-2: “angiotensin converting enzyme type 2”). Dado este antecedente también se confirmó que SARS-CoV-2 también utiliza esta misma enzima ya que no se habla de un mecanismo en sí para ingresar a sus células blanco, especialmente a nivel de nuestro

sistema respiratorio. ECA-2 es una proteasa integrante del sistema renina angiotensina “alterno o no canónico” con importantes acciones regulatorias sobre los sistemas cardiovascular, renal y pulmonar, entre otros.

En este contexto, ha surgido preocupación tanto por clínicos como los propios pacientes respecto al estado de pacientes hipertensos con COVID-19 y su vulnerabilidad a infectarse con SARS-CoV-2 dado que algunos trabajos han planteado que ciertos polimorfismos en el gen ECA-2 asociados a hipertensión arterial podrían determinar una mayor expresión de ECA-2. Además, estudios preclínicos han sugerido que ciertos fármacos antihipertensivos (principalmente, inhibidores de ECA y antagonistas del receptor para angiotensina II subtipo 1) también podrían estimular una mayor expresión de ECA-2. Esta revisión tiene por objetivo presentar y discutir los antecedentes en el estado del arte respecto a esta reciente problemática. El análisis crítico de los presentes antecedentes permite concluir que no existe evidencia clínica sólida que permita afirmar que el uso de medicamentos antihipertensivos genere una mayor vulnerabilidad a la infección con SARS-CoV-2. Por lo tanto no se debe discontinuar su uso en pacientes hipertensos en riesgo de infección a SARS-CoV-2 o que padezcan COVID-19.

Correspondencia:
Dr. Sergio Lavandero
slavander@uchile.cl



Anti hypertensive agents in patients with COVID-19

In December 2019, a new type of coronavirus emerged in the city of Wuhan, China. This novel virus has unleashed a pandemic that has inflicted a considerable impact on public health and the economy and has therefore become a severe concern worldwide. This new virus -named SARS-CoV-2- has been rapidly investigated in order to create knowledge aimed at achieving its control. Comparative studies with SARS-CoV virus, responsible for the 2002-2003 pandemic, suggest that SARS-CoV-2 requires the same receptor to bind and infect cells: angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2). This hypothesis has been thoroughly supported by a variety of in vitro research and is currently considered a potential therapeutic target. ACE-2 is part of the counter-regulatory renin-angiotensin system, exerting effects in pulmonary, renal

and cardiovascular systems. In this context, concerns have arisen in regards to the vulnerability of hypertensive patients against COVID-19, given that there is evidence that may suggest that polymorphisms associated to hypertension may increase the expression of ACE-2. Moreover, preclinical studies have shown that antihypertensive drugs may increase the expression of this enzyme. In this review article, we present the current state of the art on this polemic topic. Our critical analysis suggest that there is no robust clinical evidence supporting the hypothesis that the use of antihypertensive drugs can increase vulnerability to infection with SARS-CoV-2. Therefore, we recommend that the use of these therapeutic agents should not be discontinued in hypertensive patients in risk to or suffering COVID-19.



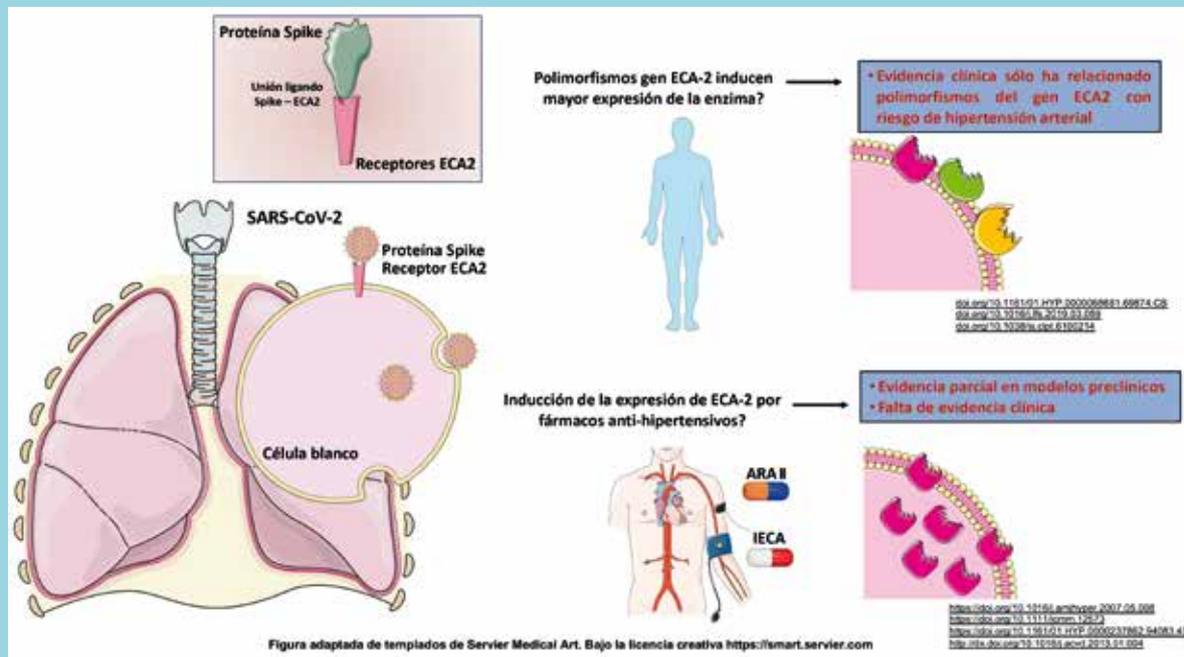
Antecedentes:

Durante diciembre del año 2019 se generó un brote de un nuevo virus responsable de cuadros respiratorios severos en la ciudad de Wuhan, China. El agente patológico que genera estos cuadros clínicos de neumonía resultó ser un virus de la familia Coronaviridae con un gran parecido al Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) responsable de la epidemia del 2002-2003 en la Provincia de Guangdong, China. Por esta razón se le dio el nombre de SARS CoV-2, pero también es conocido como Wuhan CoV, 2019-nCoV y más recientemente HCoV-19¹, mientras que la enfermedad que genera se conoce como COVID-19. La epidemia de SARS-CoV se extendió por 27 países con 8.096 casos confirmados y 774 muertes². No se logró desarrollar una vacuna o medicamento específico y la epidemia se contuvo con medidas de control convencionales como aislamiento físico de pacientes y control de viajes. La aparición del SARS-CoV-2 ha sido vinculada al mercado de Huanan y se presume que el virus emergió por contacto con animales, para luego desarrollarse un contacto humano-humano que, actualmente, registra a la fecha al rededor de

3.000.000 de casos confirmados y más de 200.000 muertes en todo el mundo³. Los Coronavirus corresponden a virus ssRNA de hebra positiva con manto que se divide en 4 géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus⁴. Análisis filogenéticos clasifican el SARS-CoV-2 al género β al igual que el SARS-CoV⁵.

Actualmente, múltiples disciplinas de la ciencia realizan intensas y vertiginosas investigaciones para comprender el alcance de las múltiples consecuencias de COVID-19. En dicho sentido, ha surgido una importante preocupación para la farmacología cardiovascular. Recientemente, un comentario publicado en Lancet Respiratory Medicine planteó la hipótesis de que pacientes con hipertensión arterial pudieran estar expuestos a un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19, debido a una tal vez posible mayor susceptibilidad genética y/o por el uso de ciertos fármacos antihipertensivos como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (IECA) y antagonistas de receptor de angiotensina II tipo 1 (ARA-II)⁶. Lo anterior ha llegado a plantear la pregunta de si existe mayor riesgo en pacientes hipertensos bajo estos tratamientos y

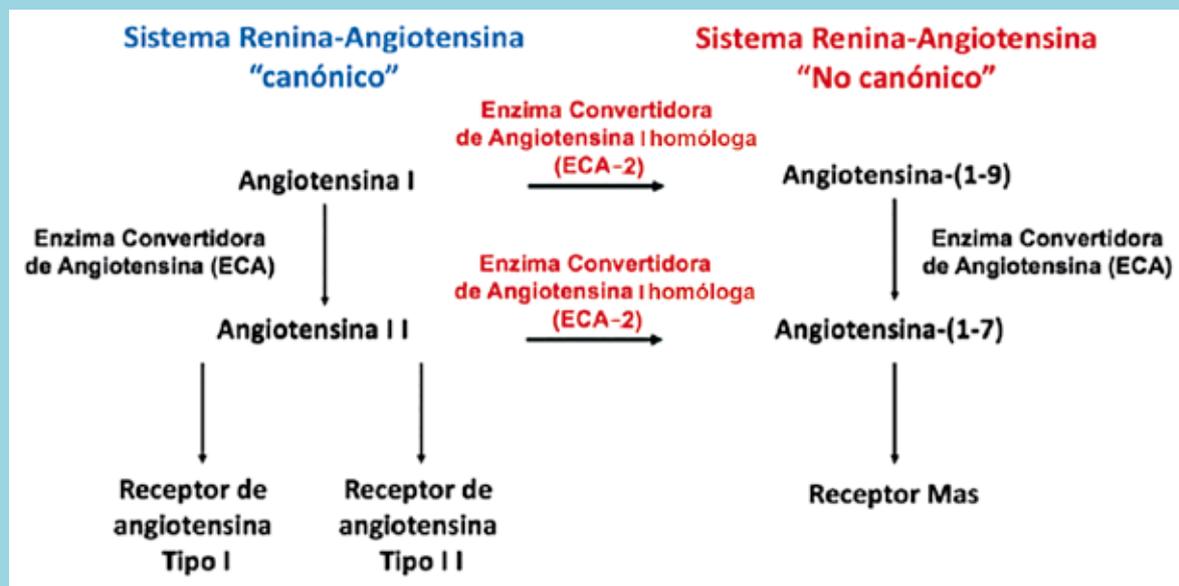
Figura 1. Infografía resumen. El lado izquierdo de la imagen muestra la unión ligando (Proteína Spike) con el receptor de la ECA-2, más la acción de las proteasas como estrategia usada por el SARS-CoV-2 para invadir la célula blanco. El lado derecho de la figura muestra la información recabada referente a los polimorfismos del gen de ECA-2 y la asociación referente a un aumento en los niveles de expresión de la enzima, también muestra lo establecido hasta el momento en relación al uso de terapia farmacológica antihipertensiva y mayor riesgo a desarrollar cuadros severos y graves tras la infección con COVID-19.





Cuadro 1. ECA-2 como componente del Sistema Renina Angiotensina contra regulatorio:

La percepción que existía del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) como una cascada simple en donde todo derivaba a los efectos ejercidos por la angiotensina II a través de los receptores AT1 y AT2, fue ampliada a un concepto que comprende una compleja red regulatoria que tiene comunicación entre sí y que tiene la capacidad de mantener la homeostasis del sistema cardiovascular³⁶. Dentro de los componentes de lo que se conoce como el “Sistema Renina-Angiotensina contra-regulatorio”, fue descrita una metaloproteasa homóloga de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), esta isoforma conocida como la ECA-2, en contraste, cataliza el clivaje y la conversión de los péptidos que conforman el SRA canónico en péptidos más pequeños y con diferentes efectos cardiovasculares protectores, tales como la angiotensina-(1-7) y la angiotensina-(1-9)^{37,38}. La expresión de la mayoría de los componentes del SAR ha sido reportada en glándula adrenal, vasos sanguíneos, riñones, pulmones y corazón, así como también está descrita una regulación a nivel local órgano-específica^{38,39}. Estando bien establecida la función regulatoria que tiene el SRA se ha vinculado a su desregulación con el desarrollo de patologías tales como hipertensión e hipertrofia cardíaca⁴⁰. Por lo tanto, la modulación de los componentes de este complejo sistema se convirtió rápidamente en la estrategia farmacológica más usada para el tratamiento de estas enfermedades.



la duda acerca de mantenerlos, con el fin de reducir los contagios y la severidad del COVID-19. Por lo tanto, se hace necesario revisar y someter la evidencia actual que sostiene esta hipótesis al escrutinio científico, con el fin de esclarecer los verdaderos riesgos de usar estos fármacos en pacientes con COVID-19.

Enzima convertidora de angiotensina I homóloga (ECA-2): receptor de SARS-CoV-2

La familia de los coronavirus cuenta con una proteína Spike (S) que media el proceso de anclaje con el receptor de entrada y la fusión de las membranas virales con la membrana celular. El proceso común consiste en el contacto de la proteína S con su correspondiente receptor (que varía según el coronavirus). Una vez establecido el contacto, la proteína S es procesada por diferentes proteasas celulares. Una vez que ocurre el corte, la sub-

unidad S2 de la proteína media la fusión del virus y la célula blanco. Por tanto, el tropismo de los coronavirus se define según el receptor de anclaje y la presencia de proteasas específicas. Las secuencias aminoacídicas de cada coronavirus hacen que se necesiten diversas proteasas específicas para cada virus en particular, al igual que la secuencia de la proteína S1.

La investigación acumulada del SARS-CoV desde el año 2002 al presente establece que la proteína S de este virus requiere como receptor de anclaje a la ECA-2⁷. Esta enzima de membrana es parte del SRA alterno o contra-regulatorio (Cuadro 1) y responsable de la generación de varios péptidos bioactivos: angiotensina-(1-7) y angiotensina-(1-9) a partir de angiotensina II y angiotensina I, respectivamente⁸. Tanto angiotensina-(1-7) como angiotensina-(1-9) tienen efectos fisiológicos opuestos a angiotensina II, exhibiendo acciones cardioprotectoras,



vasodilatadoras, anti-hipertróficas y anti fibróticas a nivel cardiovascular⁸. ECA-2 presente en la membrana plasmática también puede ser proteolizada y generar la forma soluble y circulante de ECA-2 (sECA-2)⁸. ECA-2 se expresa predominante en el endotelio vascular y el riñón. Sin embargo, un estudio reciente de single-cell RNA sequencing (scRNA-Seq) señala que también se expresa en células pulmonares⁹. También se conoce que para que el virus infecte a la célula blanco se requiere la acción de una proteasa. En la literatura, se han descrito distintas proteasas que cortan el dominio específico de la proteína S, permitiendo la fusión de las membranas, proteasas tales como tripsina, tryptasa Clara, Human airway trypsin-like protease (HAT) y transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2)^{10,11}. La presencia de tanto el receptor de anclaje como de las proteasas es relevante también al momento de considerar una infección sistémica.

La identificación del receptor de anclaje del nuevo coronavirus provino de análisis filogenéticos con el SARS-CoV. El grupo de Wan et al., comparó el dominio de unión a receptor (RBD) del SARS-CoV y en particular el motivo de unión a receptor (RBM), que interactúa directamente con el receptor de unión, usando modelamientos obtenidos de la secuenciación del SARS-CoV-2¹². Se descubrió que la secuencia de la proteína Spike de SARS-CoV-2 y SARS-CoV está en el orden del 76-78%, 73-76% para el RBD y 50-53% para el RBM. Si bien estos porcentajes parecen ser bajos, los autores argumentan que la similitud entre la proteína Spike del Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS) y el Coronavirus MERS de murciélago (HKU4) están dentro de rangos parecidos y ambos virus comparten el receptor de entrada. Además, 14 aminoácidos del RBD, 9 están completamente conservados y 4 parcialmente conservados entre el SARS-CoV y SARS-CoV-2. El análisis detallado de las interacciones dadas por los aminoácidos presentes en el RBM del SARS-CoV-2 predice que la interacción entre ECA-2 y la proteína S del SARS-CoV-2 es probable¹². Para reforzar esta idea, el grupo de Xu et al., mediante modelamiento tridimensional, calculó que la energía libre resultante de la interacción de la proteína S y la ECA-2 se condice con una unión fuerte entre ambas proteínas⁵. Por otra parte, el grupo de Wang et al., predijo por análisis bioinformático que el SARS-CoV-2 presenta un sitio de corte distinto al sitio de corte presentado por el SARS-CoV. Este sería un sitio de corte único para furina en la región S1/S2. Asimismo, le atribuyen a este motivo de corte y la presencia generalizada de furina la alta transmisividad del virus, pero es solo una especulación

basada en el análisis bioinformático¹.

La interacción entre SARS-CoV-2 y ECA-2 ha sido demostrada *in vitro*. El grupo de Hoffman et al., utilizaron la línea celular de riñón de Hamster (BHK21) que no expresa ECA-2 y sobreexpresaron de forma artificial esta enzima. Cuando se expone esta línea celular que no expresa ECA-2 no ocurre infección viral. Mientras que las células BHK21 que expresan ECA-2 cuando se exponen al SARS-CoV-2, las células son infectadas de forma significativa por el virus. Este estudio se complementa con el uso de suero anti-ECA-2, que al incubar las células BHK21 que expresan ECA-2 con este suero, la infectividad del virus disminuye de forma considerable. Además, estos investigadores mostraron mediante el uso de pseudovirus que expresaban la proteína spike de SARS-CoV-2, la capacidad de entrada a distintas líneas celulares, entre las que se destacan líneas provenientes del pulmón (A549, BEAS-2B, Calu-3, H1299). Además, este grupo usando líneas celulares que expresaban ECA-2 y pseudovirus VSV que expresan la proteína Spike del SARS-CoV-2 encontró que la proteasa TMPRSS2 procesa a la proteína S de forma funcional. El uso de inhibidores de esta proteasa (*camostat mesylate*) bloqueó la entrada del pseudovirus a las líneas celulares y los autores lo sugieren como un potencial fármaco contra la infección del SARS-CoV-2¹³. Adicionalmente, un estudio reciente mostró además que SARS-CoV-2 se une a ECA-2 con más eficiencia y afinidad que otros coronavirus¹⁴.

Cabe destacar que diversos autores sugieren tratamientos direccionados a la ECA-2 como tratamiento para el cuadro generado por el SARS-CoV-2. El uso de una fracción soluble de ECA-2 podría actuar como un “señuelo” para el virus y disminuir su capacidad de infección, pero no hay estudios que respalden estas afirmaciones¹⁵. Sin embargo, un estudio reciente abre la posibilidad del uso de una proteína fusión de ECA-2 e inmunoglobulina G1 (IgG1) como posible herramienta de diagnóstico, profilaxis y tratamiento¹⁶. Por lo tanto, existe evidencia sólida de que ECA-2 es en efecto, el receptor de SARS-CoV-2.

Modulación de los niveles circulantes y tisulares de ECA-2

En vista de que ECA-2 es el receptor de SARS-CoV-2 y que su unión permite el ingreso del virus a la célula blanco, resulta muy importante conocer como los niveles de la ECA-2 pueden ser modulados. La información disponible a la fecha muestra que los niveles de ECA-2 pueden ser modulados por 1) Polimorfismo de la ECA-2 y por la inhibición de la vía clásica del sistema renina-an-



giotensina; y 2) en modelos preclínicos, se ha observado que los fármacos ARA-II e IECA aumentan la expresión y/o actividad de la ECA-2.

1.- Polimorfismos de los genes de ECA y ECA-2

Se han descrito 4 tipos de polimorfismos en una sola base en el gen de ECA-2 que no han mostrado asociación con hipertensión esencial en la población australiana anglo céltica¹⁷, lo cual no excluye la relación de la ECA-2 con la hipertensión arterial en otras poblaciones¹⁸. Un estudio en mujeres hipertensas mostró un polimorfismo del gen ECA-2 asociado a esta patología y una mayor resistencia al tratamiento con antihipertensivos. Sin embargo, este trabajo no demostró una asociación directa con el aumento en la expresión de esta enzima¹⁹. Los estudios mencionados relacionan polimorfismos del gen de la ECA-2 y el mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial. Hasta la fecha no existen estudios que relacionen los polimorfismos del gen ECA-2 con una mayor expresión o mayor actividad de esta enzima. Como tampoco que relacione los niveles/actividad de la ECA-2 con otros factores de importancia como lo son la edad, el sexo, índice de masa corporal y comorbilidades.

No hay información sobre la influencia en los niveles ni actividad enzimática de ECA-2 de un polimorfismo relacionado y muy estudiado en humanos, el polimorfismo Inserción/Deleción (I/D) del gen de ECA. Las personas homocigotas DD tienen niveles mayores de ECA y de angiotensina II que las personas homocigotas II²⁰⁻²⁴. En modelos experimentales de este polimorfismo se observan respuestas diferenciales a noxas cardiovasculares^{25,26}. Es posible que los niveles y actividad enzimática de ECA-2 estén también regulados por este polimorfismo del gen de ECA en la vía canónica y es posible que sean inversos en relación al genotipo de ECA, es decir los sujetos homocigotos II tengan niveles bajos de ECA-2 y viceversa, como se ha observado en nuestra población en relación con los niveles de angiotensina-(1-7)²² y de endopeptidasa neutra²³.

2.- Inhibición farmacológica de la vía clásica del sistema renina-angiotensina.

Existen pocos estudios acerca del efecto de inhibidores del sistema renina-angiotensina en la expresión y/o actividad de la ECA-2 y la escasa información es principalmente de estudios preclínicos en animales.

La intervención del sistema renina-angiotensina a través de la administración de los antagonistas del receptor para angiotensina II subtipo 1 (ARA-II) supone un incremento

de los niveles plasmáticos de angiotensina II debido a la pérdida de la retroalimentación negativa de la actividad de la renina o por la competencia con la angiotensina II por el receptor AT1²⁷. Sin embargo, poco se sabía sobre el efecto de estos fármacos en el aumento o disminución de los niveles de los otros componentes del sistema renina-angiotensina contra-regulatorio. Ishimaya et al., describieron en un modelo experimental de infarto agudo del miocardio que el tratamiento con losartán u olmesartán aumenta los niveles de mRNA de ECA-2²⁸. Otros ensayos en modelos experimentales de hipertensión se han descrito aumentos en los niveles de expresión de ECA-2 en riñones y corazón posterior al consumo prolongado de ARA-II^{29,30}. También Tsutamoto et al., compararon los efectos a largo plazo de los tratamientos prolongados de candesartán y/o olmesartán en pacientes hipertensos³¹. Sin embargo, estos ensayos solo mostraron aumentos en los niveles plasmáticos de angiotensina II y no estudiaron los demás componentes del sistema renina-angiotensina. Con relación a estos antecedentes se deduce que existen datos incompletos que no permiten aseverar que los antihipertensivos modifican la actividad de ECA-2. Es importante tener en consideración que una mayor actividad enzimática no siempre correlaciona directamente con aumentos en los niveles de su proteína y, aún menos, con incrementos en los niveles de mRNA. Además, la extrapolación de hallazgos en estudios preclínicos a lo observado en humanos no siempre es directa. Las principales limitaciones de estos estudios que no permiten asegurar que el uso prolongado de estos fármacos ARA-II se asocie a una mayor expresión de la ECA-2 son: a) falta de medición de la actividad enzimática en estos modelos, b) incompleta caracterización de diferentes componentes del sistema renina-angiotensina en el modelo experimental de hipertensión arterial.

Con respecto al uso de IECA existe escasa información para aseverar que existe una relación directa entre la administración prolongada de estos fármacos y un aumento de la actividad y/o abundancia de la ECA-2. Ocaranza et al., describieron en un modelo preclínico de infarto agudo al miocardio que la administración de enalapril durante 8 semanas aumenta tanto la expresión como de la actividad de ECA-2³². Posteriormente, Yan et al., desarrollaron un modelo experimental de hipertensión arterial y evaluaron el efecto de enalapril en el balance ECA/ECA-2, reportando que la administración por 4 semanas aumentaba sólo los niveles del mRNA de ECA-2, pero sin cambios en los niveles proteicos de la enzima³³.

Es importante señalar que incluso si existiese una mayor



expresión de ECA-2 en pacientes hipertensos, no significa necesariamente una mayor susceptibilidad a una infección viral. Un estudio del año 2005 realizado con el SARS-CoV en ratones muestra que la infección viral induce una disminución de la expresión de ECA-2 en tejidos pulmonares. Esto cobra relevancia pues la ECA-2 no solo se propone como un mediador en la interacción virus-célula, sino también en el desarrollo de la patología pulmonar. En ratones tratados con una proteína Spike-Fc (conjugado con dominio Fc de inmunoglobulina) se observó no solo una disminución de la ECA-2 en tejidos pulmonares, sino que también el tratamiento con este conjugado proteico empeoraba la severidad de la insuficiencia pulmonar aguda⁷. Este trabajo entrega importante información a considerar, pues no solo entiende la presencia de ECA-2 como un intermediario en el ingreso del virus a la célula, sino que también comprende una función regulatoria de la expresión de ECA-2 y una función en la progresión del cuadro clínico.

Pacientes con COVID-19 y farmacoterapia anti-hipertensiva

La relación entre hipertensión y pacientes con COVID-19 aparece en el reciente reporte de SARS-CoV-2³⁴ probablemente dada por el uso de fármacos antihipertensivos en estos pacientes más que por los niveles de presión arterial. Por tanto, se hace muy necesario un estudio de cohorte prospectivo de pacientes con incidencia de infección por SARS-CoV-2 en una cohorte de pacientes con y sin hipertensión arterial con similares características de exposición al virus y a otras condiciones clínicas³⁵. La información que existe a la fecha es en pacientes con SARS-CoV-2 con y sin historial clínico de hipertensión arterial sin ningún ajuste de variables como edad ni otras patologías ya que esta patología está presente en, al menos, el 25% de la población mundial y mucho más en adultos mayores y es el factor de riesgo más prevalente asociado a enfermedad cardio y cerebrovascular. En este

momento no existe evidencia preclínica en modelos experimentales de hipertensión arterial o de insuficiencia cardíaca, ni clínica que sugiera modular el uso de IECA y ARA-II en pacientes con COVID-19. En un estudio muy reciente en una serie retrospectiva de 1.178 pacientes hospitalizados (55.5 años edad en promedio y mortalidad global hospitalaria 11%) en un centro con infecciones por COVID-19 en el Hospital Central de Wuhan, China, se investigó la relación entre uso de IECA/ARAII y la severidad y la mortalidad en pacientes con HTA hospitalizados por infección por COVID-19. De ellos, 362 pacientes eran hipertensos (edad promedio 66 años) de los cuales el 31.8% recibía IECA o ARAII. La mortalidad hospitalaria en los pacientes con HTA fue 21,3% y el porcentaje de pacientes con HTA que tomaba IECA/ARAII no difirió entre aquellos con infecciones graves y no graves, ni entre sobrevivientes y no sobrevivientes. Estos datos muestran que los IECA/ARAII no se asocian con la gravedad, ni con la mortalidad de COVID-19 en pacientes hipertensos. Por lo tanto, las limitantes de los actuales estudios no hacen aconsejable la modificación de la farmacoterapia de estos fármacos anti-hipertensivos en estos pacientes y se requiere seguir investigando en esta materia.

Conclusiones:

A pesar que se ha establecido que ECA-2 es el receptor del virus SARS-CoV-2, la ausencia de evidencia clínica que asocie el uso de anti hipertensivos a mayor riesgo de la enfermedad COVID-19, no hace recomendable discontinuar estos fármacos en pacientes hipertensos, o con insuficiencia cardíaca o con otra condición médica donde sean necesarios.

Agradecimientos:

Los autores agradecen a la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID), Chile: proyectos FONDAP 15130011 (SL, MCh, MPO, JAR), Anillo ACT192144 (MPO, JEJ), FONDECYT Iniciación 11181000 (JAR).



Referencias

1. WANG Q, QIU Y, LI JY, ZHOU ZJ, LIAO CH, GE XY. A Unique Protease Cleavage Site Predicted in the Spike Protein of the Novel Pneumonia Coronavirus (2019-nCoV) Potentially Related to Viral Transmissibility. *Viol Sin.* 2020.
2. DE WIT E, VAN DOREMALEN N, FALZARANO D, MUNSTER VJ. SARS AND MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14: 523-34.
3. W.H.O. (World Health Organization) www.who.int. 2020.
4. CUI J, LI F, SHI ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17: 181-92.
5. XU X, CHEN P, WANG J, FENG J, ZHOU H, LI X, ZHONG W, HAO P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020; 63: 457-60.
6. FANG L, KARAKIULAKIS G, ROTH M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020.
7. KUBA K, IMAI Y, RAO S, GAO H, GUO F, GUAN B, HUAN Y, YANG P, ZHANG Y, DENG W, BAO L, ZHANG B, LIU G, WANG Z, CHAPPELL M, LIU Y, ZHENG D, LEIBBRANDT A, WADA T, SLUTSKY AS, LIU D, QIN C, JIANG C, PENNINGER JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005; 11: 875-9.
8. OCARANZA M P, RIQUELME JA, GARCIA L, JALIL JE, CHIONG M, SANTOS RAS, LAVANDERO S. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17: 116-29.
9. ZOU X, CHEN K, ZOU J, HAN P, HAO J, HAN Z. SINGLE-CELL RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020.
10. BOSCH BJ, BARTELINK W, ROTTIER PJ. Cathepsin L functionally cleaves the severe acute respiratory syndrome coronavirus class I fusion protein upstream of rather than adjacent to the fusion peptide. *J Virol.* 2008; 82: 8887-90.
11. BERTRAM S, GLOWACKA I, MULLER MA, LAVENDER H, GNIRSS K, NEHLMEIER I, NIEMEYER D, HE Y, SIMMONS G, DROSTEN C, SOILLEUX EJ, JAHN O, STEFFEN I, Pohlmann S. Cleavage and activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by human airway trypsin-like protease. *J Virol.* 2011; 85: 13363-72.
12. WAN Y, SHANG J, GRAHAM R, BARIC RS, LI F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020; 94.
13. HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, KRUGER N, HERRLER T, ERICHSEN S, SCHIERGENS TS, HERRLER G, WU NH, NITSCHKE A, MULLER MA, DROSTEN C, POHLMANN S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020.
14. SHANG J, YE G, SHI K, WAN Y, LUO C, AIHARA H, GENG Q, AUERBACH A, LI F. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020.
15. BATLLE D, WYSOCKI J, SATCHELL K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond).* 2020; 134: 543-5.
16. CHEN R, FU J, HU J, LI C, ZHAO Y, QU H, WEN X, CAO S, WEN Y, WU R, ZHAO Q, YAN Q, HUANG Y, MA X, HAN X, HUANG X. Identification of the immunodominant neutralizing regions in the spike glycoprotein of porcine deltacoronavirus. *Virus Res.* 2020; 276: 197834.
17. BENJAFIELD AV, WANG WY, MORRIS BJ. No association of angiotensin-converting enzyme 2 gene (ACE2) polymorphisms with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2004; 17: 624-8.
18. DER SARKISSIAN S, HUENTELMAN MJ, STEWART J, KATOVICH MJ, RAIZADA MK. ACE2: A novel therapeutic target for cardiovascular diseases. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 91: 163-98.
19. FAN X, WANG Y, SUN K, ZHANG W, YANG X, WANG S, ZHEN Y, WANG J, LI W, HAN Y, LIU T, WANG X, CHEN J, WU H, HUI R, Study Group for Pharmacogenomic Based Antihypertensive Drugs Selection E, Side Effects iRAC. Polymorphisms of ACE2 gene are associated with essential hypertension and antihypertensive effects of Captopril in women. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82: 187-96.
20. JALIL JE, PIDDO AM, CORDOVA S, CHAMORRO G, BRAUN S, JALIL R, VEGA J, JADUE PL, LAVANDERO S, LASTRA P. Prevalence of the angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism, plasma angiotensin converting enzyme activity, and left ventricular mass in a normotensive Chilean population. *Am J Hypertens.* 1999; 12: 697-704.
21. GUARDA E, FAJURIA, MARCHANT E, MARTINEZ A, JALIL J, ILLANES G, VECCHIOLA A, LAZEN R, FLORES A, BARRA V, IRARRAZABAL S, ILABACA F. [D/D genotype of the gene for angiotensin converting enzyme as a risk factor for post-stent coronary restenosis]. *Rev Esp Cardiol.* 1999; 52: 475-80.



22. JALIL JE, PALOMERA C, OCARANZA MP, GODOY I, ROMAN M, CHIONG M, LAVANDERO S. Levels of plasma angiotensin-(1-7) in patients with hypertension who have the angiotensin-I-converting enzyme deletion/deletion genotype. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 749-51.
23. JALIL JE, OCARANZA MP, OLIVERI C, CORDOVA S, GODOY I, CHAMORRO G, BRAUN S, FARDELLA C, MICHEL JB, LAVANDERO S. Neutral endopeptidase and angiotensin I converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in humans. *J Hum Hypertens.* 2004; 18: 119-25.
24. JALIL JE, OCARANZA MP. [Genotypes of the renin-angiotensin-aldosterone system: on the search of cardiovascular diseases]. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55: 89-91.
25. OCARANZA MP, PIDDO AM, FAUNDEZ P, LAVANDERO S, JALIL JE. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism influences chronic hypertensive response in the rat Goldblatt model. *J Hypertens.* 2002; 20: 413-20.
26. OCARANZA MP, DIAZ-ARAYA G, CHIONG M, MUNOZ D, RIVEROS JP, EBENSBERGER R, SABAT S, IRARRAZAVAL P, JALIL JE, LAVANDERO S. Isoproterenol and angiotensin I-converting enzyme in lung, left ventricle, and plasma during myocardial hypertrophy and fibrosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002; 40: 246-54.
27. GAVRAS I, GAVRAS H. Effects of eprosartan versus enalapril in hypertensive patients on the renin-angiotensin-aldosterone system and safety parameters: results from a 26-week, double-blind, multicentre study. *Eprosartan Multinational Study Group. Curr Med Res Opin.* 1999; 15: 15-24.
28. ISHIYAMA Y, GALLAGHER PE, AVERILL DB, TALLANT EA, BROSNIHAN KB, FERRARIO CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension.* 2004; 43: 970-6.
29. AGATA J, URA N, YOSHIDA H, SHINSHI Y, SASAKI H, HYAKKOKU M, TANIGUCHI S, SHIMAMOTO K. Olmesartan is an angiotensin II receptor blocker with an inhibitory effect on angiotensin-converting enzyme. *Hypertens Res.* 2006; 29: 865-74.
30. KLIMAS J, OLVEDY M, OCHODNICKA-MACKOVICOVA K, KRUZLIAK P, CACANYIOVA S, KRISTEK F, KRENEK P, OCHODNICKY P. Perinatally administered losartan augments renal ACE2 expression but not cardiac or renal Mas receptor in spontaneously hypertensive rats. *J Cell Mol Med.* 2015; 19: 1965-74.
31. TSUTAMOTO T, NISHIYAMA K, YAMAJI M, KAWAHARA C, FUJII M, YAMAMOTO T, HORIE M. Comparison of the long-term effects of candesartan and olmesartan on plasma angiotensin II and left ventricular mass index in patients with hypertension. *Hypertens Res.* 2010; 33: 118-22.
32. OCARANZA MP, GODOY I, JALIL JE, VARAS M, COLLANTES P, PINTO M, ROMAN M, RAMIREZ C, COPAJA M, DIAZ-ARAYA G, CASTRO P, LAVANDERO S. Enalapril attenuates downregulation of Angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension.* 2006; 48: 572-8.
33. YANG Z, YU X, CHENG L, MIAO LY, LI HX, HAN LH, JIANG WP. Effects of enalapril on the expression of cardiac angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 in spontaneously hypertensive rats. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013; 106: 196-201.
34. HUANG C, WANG Y, LI X, REN L, ZHAO J, HU Y, ZHANG L, FAN G, XU J, GU X, CHENG Z, YU T, XIA J, WEI Y, WU W, XIE X, YIN W, LI H, LIU M, XIAO Y, GAO H, GUO L, XIE J, WANG G, JIANG R, GAO Z, JIN Q, WANG J, CAO B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506.
35. DANSER AHJ, EPSTEIN M, BATLLE D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension.* 2020: HYPERTENSIONAHA12015082.
36. SIMOES ESAC, TEIXEIRA MM. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1-7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis. *Pharmacol Res.* 2016; 107: 154-62.
37. MENDOZA-TORRES E, OYARZUN A, MONDACA-RUFF D, AZOCAR A, CASTRO PF, JALIL JE, CHIONG M, LAVANDERO S, OCARANZA MP. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2015; 9: 217-37.
38. SANTOS RA, FERREIRA AJ, SIMOES ESAC. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas axis. *Exp Physiol.* 2008; 93: 519-27.
39. PASSOS-SILVA DG, BRANDAN E, SANTOS RA. Angiotensins as therapeutic targets beyond heart disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015; 36: 310-20.
40. MENDOZA A, LAZARTIGUES E. The compensatory renin-angiotensin system in the central regulation of arterial pressure: new avenues and new challenges. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2015; 9: 201-8.
41. LI J, WANG X, CHEN J, ZHANG H, DENG A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Apr 23. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624. (Epub ahead of print).



Dra. Carmen Wilson Brunckhorst, cardióloga y docente

"La importancia de escuchar al paciente"

Por Perla Ordenes L.

Periodista, Jefa de comunicaciones Sociedad Chilena de
Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Recibido el 23 de abril 2020 / Aceptado el 26 de abril 2020

Rev Chil Cardiol 2020; 39: 75-79

En 1954, la Pontificia Universidad Católica de Chile aceptó a las primeras tres mujeres en la carrera de Medicina, terminando así con años de tradición en la que en sus aulas solo estudiaban hombres.

Una de ellas fue Carmen Wilson Brunckhorst, nacida en Concepción y segunda generación de inmigrantes, quien tras haber decidido estudiar la carrera de Arquitectura mientras estaba en su último año de secundaria, cambió sus planes drásticamente con la repentina muerte de su padre a causa de un infarto. En ese difícil momento, cuenta, pensó que se sentiría "más útil" haciendo algo por los enfermos y su familia, y siguiendo los pasos de su hermano mayor, quien también estudiaba medicina en la UC, tomó la decisión de cambiar el rumbo de su vida, y con ello, la historia de la cardiología chilena.

En ese momento comenzó el camino a ser una de las mujeres más destacadas de la especialidad, siendo testigo presencial de hitos tan importantes como la primera instalación de un Marcapaso externo, participando en los inicios de la cirugía cardíaca de adultos, en la formación de la Unidad de Cardiología del Hospital Sótero del Río, y ser la primera cardióloga de adultos en ingresar a la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, en 1964.

Hoy, a sus 84 años, dedica su tiempo a trabajar en el Instituto de Telemedicina de Chile (ITMS – International



Dra. Carmen Wilson Brunckhorst.

Telemedical Systems, que en nuestro país dirige el Dr. Edgardo Escobar), labor que la hizo reencontrarse nuevamente con una de sus grandes pasiones, cuando hace algunos años dictó su última clase de electrocardiografía



Foto de su Pasaporte para ir a la Beca Kellog, en UCLA, EE.UU. 1966, a la edad de 30 años.

para alumnos de medicina en una Universidad privada, culminando así con casi 50 años de docencia. En esta entrevista, la Dra. Wilson hace un repaso de sus años ligada a la cardiología, y a su rol de formadora en aulas y en pasillos hospitalarios, donde ha sido reconocida, y sigue siendo recordada por sus discípulos, como la mejor semióloga que hayan conocido, entre otras múltiples virtudes.

¿Cómo recuerda sus inicios en la cardiología?

Fue todo bien azaroso. Me costó elegir una especialidad, pero tenía claro que Cardiología no era una opción para mí debido a que me recibí de la carrera sin saber distinguir los soplos diastólicos de los sistólicos. En un principio me decidí por la especialidad de Oftalmología, e inicié mi formación en el Hospital J.J. Aguirre, pero al poco tiempo me llamaron de la Universidad Católica porque el becado que tenían en ese momento, el Dr. Pablo Casanegra, se iba a estudiar a Estados Unidos y necesitaban a alguien que les ayudara, ya que se estaba empezando a trabajar allí en cirugía cardíaca de adultos. En esa época, lo único que había en esa área -y muy bueno- era la cirugía infantil en el Hospital Luis Calvo Mackenna, con el Dr. Helmut Jaeger a la cabeza. Cuando volví a la UC, me ofrecieron la Beca Gildemeister para especializarme



Mientras cursaba el segundo año de Medicina en la UC, junto a sus compañeros y al profesor, Dr. Luis Vargas, frente al Hospital.



Junto al equipo médico de la Unidad de Cardiología, Hospital Sótero del Río.

en cardiología, pero les adelanté a los cirujanos con los que iba a trabajar que yo tenía un oído de tarro. Ellos me dijeron que no me preocupara porque para eso estaba el fonocardiograma, lo que en realidad ayudaba, pero no reemplazaba para nada al oído. De todas maneras, acepté la beca y finalmente aprendí a escuchar gracias a mi mentor de esa época, el Dr. Javier Valdivieso, quien venía llegando de Cleveland. Él me tomó bajo su cargo y me enseñó a oír y a examinar corazones, y a iniciarme en la hemodinamia.

Pese a eso, usted decidió dejar la Universidad Católica para emigrar al Hospital Sótero del Río, ¿qué la impulsó a tomar esa decisión?

Todo cambió porque en 1966, teniendo 30 años, me otorgaron una Beca Kellogg que entregaba la UC en ese tiempo, y me fui a estudiar a UCLA, en Estados Unidos. Sin embargo, un año antes de eso, había conocido a un paciente a quien le diagnosticué un infarto, y resulta que este hombre me fue a buscar hasta allá y tuve que elegir entre continuar la beca, o casarme con él y volver a Chile. Tres meses después regresamos. Esa decisión me hizo renunciar a la Universidad Católica, y fue a raíz de eso que pedíirme al Sótero del Río, que en aquella época se estaba formando como un centro docente dependiente de la UC.



Junto a sus compañeras, Dra. Catalina Maggiolo y Dra. Elena Castro, primeras mujeres en entrar a la carrera de Medicina de la UC, en el año 1954. En la foto, acompañadas del Dr. Ítalo Capuro.



Unidad de Cardiología, Hospital Sótero del Río, junto al personal en pleno: enfermeras, secretarias y paramédicos.

Usted fue una de las formadoras del Departamento de Cardiología en el Sótero del Río, ¿qué recuerdos tiene de esa experiencia?

Hasta ese momento, el Sótero del Río era un hospital exclusivo para tratar a tuberculosos, pero ese año comenzó a convertirse en Hospital general, y el Servicio de Medicina estaba a cargo del Dr. Emilio del Campo, quien era cardiólogo y un profesor de la Universidad de Chile muy reconocido. Allí, fui la primera en ejercer la especialidad, pero a los pocos meses llegaron los Dres. Claudio Fernández y René Pumarino, con los que empezamos a formar la Unidad de Cardiología. En todo caso, seguíamos manteniendo estrecha relación con la UC, ya que asistíamos a las reuniones clínicas, y llevábamos a estudiar y a operar a los pacientes más complicados del Sótero. Debo señalar que la UC es mi alma mater y me permitió mantenerme al día en la especialidad hasta mi jubilación. De hecho, a los pocos años fui contratada por ellos nuevamente para ser docente en el Sótero.

¿Qué destaca de sus años en el Hospital Sótero del Río?

Estuve en el Sótero durante 40 años, participando en la progresión de la Unidad de Cardiología, implementando

nuevos exámenes, hasta llegar a la hemodinamia, que fue el último avance que presencié antes de jubilar. Cuando llegué, contábamos solo con radiología y electrocardiografía. Yo me dediqué, fundamentalmente, a ver pacientes, a hacer mucha docencia y un poco de investigación clínica. El principal problema que teníamos era la falta de recursos para resolver los estudios y las cirugías de nuestros enfermos, por lo que hacíamos los mayores esfuerzos por seleccionar lo más urgente y lo que tenía mayores posibilidades de recuperación.

¿Cómo ha visto la evolución de la cardiología en nuestro país?

La cardiología ha tenido un progreso absolutamente extraordinario, en todo orden de cosas, y he tenido la oportunidad de ser testigo de todos esos progresos. En mis inicios, en cuanto a medicamentos, contábamos solo con digital y diuréticos mercuriales para la insuficiencia cardíaca, solo con trinitina para los pacientes coronarios, y el tratamiento de la hipertensión dependía de medicamentos débiles, con efecto restringido y con importantes efectos colaterales negativos. En procedimientos hemodinámicos, asistí a la realización de



coronariografías y angioplastías; en la electrofisiología, asistí a la primera instalación de marcapaso, la que se hizo utilizando una batería de auto colocada bajo la cama de la paciente. Hoy, los marcapasos son un prodigio tecnológico con muy buenos resultados, y se realizan estudios y tratamientos electrofisiológicos muy precisos. Encuentro que el progreso ha sido magnífico, y no solo en los procedimientos, sino que también en el área farmacológica, lo que ha dado la posibilidad de manejar por largo tiempo a enfermos crónicos con buen tratamiento de hipertensión, por ejemplo. Creo que todas las técnicas han sido buenas, porque han mejorado la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes. Hoy se pueden salvar y manejar enfermos crónicos con una eficacia que antes no era posible. A ello, se suma la prevención cardiovascular, que nos permite adelantarnos a los eventos coronarios, lo que antes era desconocido y no había medio eficaz de tratar los factores de riesgo.

Como pionera en la cardiología chilena ¿hay algo que le hubiese gustado hacer en esta época si aun ejerciera?

Estoy satisfecha con el trabajo que he realizado, en cuanto a utilidad. Lo único que lamento es que hoy está todo tan computarizado que se abandonó la cardiología clínica. La anamnesis y el examen físico aportan tanta información, que hay patologías, como las coronariopatías y el estudio de los síncope, a las que se podría llegar a

un buen diagnóstico sólo utilizándose la anamnesis, para luego cuantificarse con otros medios. Eso nos orienta para el estudio posterior, sin tener que recurrir a todos los exámenes disponibles. No es posible una anamnesis y un examen físico vía computadora.

¿Considera que la automatización ha afectado la relación médico-paciente?

Absolutamente. La medicina es una disciplina fundamentalmente de relación personal cercana, que es tanto del médico con el paciente, como del docente con su alumno. El estudio bibliográfico y los libros no se pueden abandonar a lo largo de la carrera, pero lo que más sirve es escuchar al paciente, estar al lado de su cama. Si no hay relación con el paciente, se pierde un efecto placebo muy interesante, ya que solo con sentirse escuchado o apoyado, se pueden aliviar muchos males.

Con la perspectiva del tiempo ¿qué conclusiones saca de su experiencia en la medicina?

Hice todo lo que tenía que hacer, y estoy muy conforme; podría haberme distinguido más en la parte académica, pero hice lo que me pareció más importante. Cuando me vine de Estados Unidos, me salí de la carrera por el prestigio de la academia, y comencé a trabajar de manera más modesta, de corazón, lo que para mi vida ha sido muy importante y jamás me he arrepentido de la decisión que tomé. Cumplí con el objetivo que me llevó a estudiar medicina.



Telómeros y Enfermedad cardíaca

Alexis Lama

Recibido el 19 de abril 2020 / Aceptado el 20 de abril 2020

Rev Chil Cardiol 2020; 39: 80-81

Señor Editor:

Diferentes investigaciones han venido señalando el hallazgo que el acortamiento de los telómeros es un marcador de envejecimiento cardiovascular (CV)¹, que tiene mayor riesgo de mortalidad CV, y mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva severa, entre otros. Otras investigaciones más recientes se encuentran explorando el potencial rol de los telómeros, compuestos por patrones repetidos de ácido desoxirribonucleico (ADN) y de la telomerasa en el tratamiento de las enfermedades CV, lo que resulta de gran interés².

Brevemente, la historia de los telómeros se inicia en los años treinta, con el trabajo pionero del genetista norteamericano Hermann Müller, mientras trabajaba en Edimburgo. Müller, el año 1938, usó el término telómero para referirse a la parte terminal, que a manera de casquete protector ubicado en los extremos de los cromosomas, impedía que estos sufrieran daño al ser irradiados con rayos

X en experimentos realizados en células de la mosca de la fruta. Müller recibiría el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1946. Dos años más tarde, Bárbara McClintock, investigadora de la Universidad de Misuri que se dedicaba al estudio de la genética del maíz, demostró que, a pesar del daño al cromosoma, los extremos se podían restaurar gracias a la adquisición de nuevo telómero, concluyendo que estos jugaban un papel crucial en la integridad de los cromosomas. Muchos años después, McClintock recibiría el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1983. Aunque ambas líneas de investigación cesaron por 30 años, se reanudaron con los trabajos de James Watson, acerca de los mecanismos subyacentes a la replicación del ADN. Posteriormente, Alexsei Matveevich Olovnikov, un desconocido científico ruso, halló el eslabón entre el problema de la replicación terminal - enunciado por Watson - y la senescencia celular, a su vez previamente descrita por Leonard Hayflick. Para Olovnikov, el problema de la replicación terminal era la causa del acortamiento

Correspondencia:
Dr. Alexis Lama T.
lamatoro@yahoo.es



progresivo de los telómeros que, a su vez, actuaba como un reloj interno para determinar el número de divisiones que la célula podía experimentar a lo largo de su existencia y, por ende, para controlar el proceso de envejecimiento. Al igual que James Watson, Aleksei Olochnikov pensaba que la célula poseía una estrategia para mantener la longitud telomérica durante la replicación normal del ADN. No tardó mucho tiempo en descubrirse que esa estrategia tenía nombre propio. Era la telomerasa, enzima transcriptasa reversa, que repara los telómeros después de perder algunas de sus bases, en cuyo descubrimiento jugó un papel crucial Elizabeth Blackburn, investigadora oriunda de Tasmania, que recibiría el premio Nobel en el año 2009, y cuyo aporte lo haría extensivo al público en un muy importante libro³ años más tarde.

Actualmente, las líneas de investigación, aún iniciales, van hacia el uso de terapia génica con telomerasa, modulación inmune para disminuir la inflamación crónica y algunas intervenciones farmacológicas. Entre estas últimas, de interés resulta el uso del llamado TA-65, que contiene una molécula natural extraída de la raíz del astrágalo, hierba muy usada en la medicina china tradicional y que la investigación clínica, aún no definitiva, ha demostrado que activa la telomerasa en humanos⁴. También se sabe que el ejercicio físico⁵, especialmente aeróbico, la dieta mediterránea⁶ y el control del estrés a través de la meditación⁷, son capaces de alargar los telómeros, pudiendo todas ellas ser usadas desde ya en todas las personas, en un intento de prevenir o retrasar la aparición de enfermedades cardíacas.

Referencias

1. DE MEYER T., NAWROT T., BEKAERT S., DE BUYZERE M., RIETZSCHEL E., M., ANDRÉS V. TELOMERE LENGTH AS Cardiovascular Aging Biomarker. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:805–13.
2. JIH-KAI YEH, MEI-HSIU LIN, CHAO-YUNG WANG. Telomeres as Therapeutic Targets in Heart Disease. *JACC: Basic to Translational Science* 2019; 4(7): 855-65.
3. BLACKBURN E. EPPEL E. La Solución de los telómeros, Ediciones Aguilar, 2018.
4. YU Y, ZHOU L, YANG Y, LIU Y. Cycloastragenol: An exciting novel candidate for age-associated diseases. *Exp Ther Med*. 2018 Sep; 16(3):2175-2182.
5. CROUS-BOU M, FUNG T, PRESCOTT J, et al. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study. *BMJ* 2014; 349:g6674.
6. BRANDAO, C., NONINO C., DE CARVALHO F. et al. The effects of short-term combined exercise training on telomere length in obese women: a prospective, interventional study. *Sports Med – Open* 2020; 6, 5.
7. KENG S., YIM O., LA P., CHEW S. AND EBSTEIN R. Association among dispositional mindfulness, self-compassion, and leukocyte telomere length in Chinese adults. *BMC Psychology* 2019; 7: 47.



In Memoriam

Dr. Ricardo Vargas Briulet
1937 – 2020

Por Dr. Benjamín Stockins

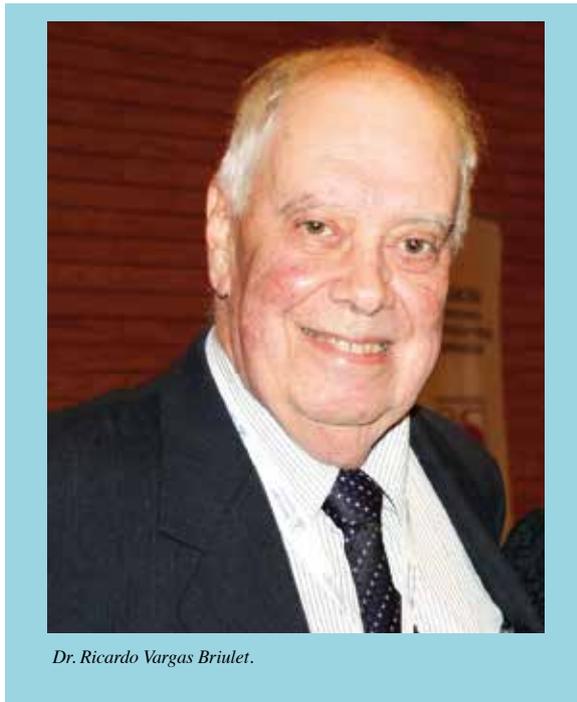
Profesor Titular de Cardiología, Universidad de La Frontera.

Jefe de Centro Cardiovascular Hospital Dr. HHA de Temuco.

Ex presidente de SOCHICAR.

Recibido el 04 de mayo 2020 / Aceptado el 05 de mayo 2020

Rev Chil Cardiol 2020; 39: 75-76



Dr. Ricardo Vargas Briulet.

El día 29 de abril de 2020 despedimos a un gran amigo, médico excepcional y uno de los líderes de la cardiología del sur de Chile. Ricardo Vargas fue eso y mucho más, y su nombre es sinónimo de cardiología, traspasando su legado por toda la Provincia de Llanquihue, en la que desempeñó casi toda su vida profesional. Tras una larga enfermedad, Ricardo hoy descansa en paz.

Nació en Santiago el 24 de marzo de 1937, siendo sus padres el señor Luis Vargas y la Sra. Emiliana Briulet. Estudió en la Alianza Francesa y tras ello ingresó a la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica

de Chile. Una vez recibido su título de médico en 1961, se fue al sur de Chile, estableciéndose en Puerto Varas, que ha sido su hogar por toda una vida, y donde fue nombrado Hijo Ilustre en el año 2014.

Su trabajo profesional lo desarrolló en la Clínica Alemana de esa ciudad, llegando a ser jefe de la Unidad de Cardiología. Además, continuó como médico ad honorem del consultorio municipal de Puerto Varas y fue docente de la Universidad San Sebastián.

Fue un pionero de la cardiología chilena, destacando sus notables condiciones clínicas. Llegó a introducir un sin número de procedimientos, como la electrocardiografía de esfuerzo, la monitorización de pacientes críticos, la cardioversión eléctrica, el holter de presión y de ritmo, y la ecocardiografía de stress y transesofágica.

Dos personas tuvieron gran influencia en su desarrollo cardiológico. Junto a uno de ellos, el Dr. César Carranza, perfeccionó su entrenamiento en ecocardiografía en el Hospital Fach, en 1985, adquiriendo especialmente experiencia en ecocardiografía doppler-color. A corto andar inicia este procedimiento en su ciudad, siendo uno de los pioneros en el país. En el año 1990 su inquietud lo llevó hasta Loma Linda, California, EEUU, donde trabajó junto a su amigo, el Dr. Pravin Shah, y se entrenó con él en ecografía de ejercicio, eco de stress farmacológico y transesofágico.

Ingresó a la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular en el año 1991, siendo un activo miembro, con un rol destacado en el apoyo local en cada actividad que nuestra Sociedad realizara en Puerto Varas, donde además fue uno de los fundadores de la Filial Sur de SOCHICAR.

Fue un participante regular realizando presentaciones, organización de cursos y charlas en distintos lugares del



El Dr. Ricardo Vargas (a la izquierda) durante el Congreso Chileno de Cardiología y Cirugía Cardiovascular del año 2016, en Puerto Varas. En la foto, junto a su colega y amigo, Dr. Benjamín Stockins, y a sus respectivas esposas.

país. Recibió el premio de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular por su contribución a la Ecocardiografía y le correspondió dictar la Conferencia Zapata Díaz en el año 2016, cuando se celebró el Congreso Chileno de Cardiología en la Ciudad de Puerto Varas. Además, fue nombrado socio honorario de SO-CHICAR en el año 2011.

Inquieto desde joven, a los catorce años anduvo solo por París como estudiante, y fue becado por su rendimiento en el idioma francés. Fue miembro de la Santiago Jazz Band en la Universidad, constructor casi profesional de embarcaciones, velerista, eximio pescador con mosca, armador personal de su propia "citrola", y compartió su profesión en Puerto Varas con "Paillahue", su casa junto al Lago. Aventurero incansable, partió en 1974 a Alaska a una excursión de pesca y caza, pasatiempo que lo hizo, incluso, publicar un libro sobre sus aventuras. Destacan también sus artes musicales, tocando el clarinete y el ukelele, restaurando muebles y pintando acuarelas.

Otra de sus pasiones fue ser Rotario por más de 50 años, llegando a ser nominado Gobernador de Distrito e Instructor Internacional de Gobernadores. En su famoso y hospitalario fogón rotario compartimos más de una sesión de nuestra Filial Sur.

Pero Ricardo no solo ha sido un buen médico y un destacado cardiólogo, también ha gozado de una vida plena. Casado con Marietta Opitz (su cuchi cuchi), una maravillosa mujer, reina de belleza de Puerto Varas, con la cual

formaron una familia feliz junto a sus hijos y nietos, y que estuvo dispuesta a acompañarlo en sus locuras.

Para los cardiólogos del sur, se ha ido un hombre excepcional. Es un orgullo haber contado con Ricardo como amigo, destacando sus condiciones profesionales y humanas, su capacidad de liderazgo, su generosidad y su permanente acogida, cualidades que han enriquecido los encuentros cardiológicos. Tras su ausencia, las conversaciones por las noches tras las sesiones académicas no serán las mismas.

Por último, algunas palabras de uno de sus amigos y que lo retratan en forma cabal:

*"He tenido la suerte de vagar por los cielos y los mares,
los desiertos, los ríos y los lagos,
sin cerrar nunca una puerta con su llave.
Si vuelvo a nacer quisiera ser poeta,
sin que nadie perturbe mis afanes
de buscar la belleza en todas partes.
Seré escaso de bienes terrenales,
siempre exiguo y liviano de equipaje
Quisiera ser libre como el aire,
tener como almohada una guitarra,
y cantar acompañado de mi amada".*

Ricardo, descansa en paz. Tu legado quedará con tu familia y con todos tus amigos.



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. Los trabajos no deben ser enviados en formato de columnas.
8. Debe adjuntarse la responsabilidad de autoría firmada por todos los autores.
9. El texto del manuscrito deberá ser presentado de la siguiente forma:
 - 9.1 Página título
 - 9.2 Resumen (Español/Inglés)
 - 9.3 Introducción
 - 9.4 Métodos
 - 9.5 Resultados
 - 9.6 Conclusión
 - 9.7 Agradecimientos
 - 9.8 Referencias
 - 9.9 Leyenda de figuras/tablas
 - 9.10 Figuras
 - 9.11 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.



Sociedad Chilena de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular



SOCIEDAD
SUDAMERICANA
DE CARDIOLOGÍA

XXIX CONGRESO SUDAMERICANO DE CARDIOLOGÍA

LVII CONGRESO CHILEÑO DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

JORNADA SOLACI

SISIAC DAYS

(27 Y 28 DE NOVIEMBRE)



27 al 30 | NOVIEMBRE | 2020

HOTEL MANDARIN ORIENTAL SANTIAGO - CHILE

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

SCREENING DE MIOCARDIOPATÍA AMILOIDE TRANSTIRETINA EN LA PRACTICA CLÍNICA DIARIA¹

Resumen de propuesta para la identificación de la enfermedad, establecida por un panel de 11 expertos en amiloidosis: Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. JACC Heart Fail. 2019;7(8):709-716.

El diagnóstico temprano de la miocardiopatía por amiloidosis transtiretina (ATTR-CM) es crucial en el pronóstico de los pacientes, quienes de lo contrario se deteriorarán rápidamente.

El diagnóstico temprano y preciso del paciente ofrece beneficios en la atención médica pudiendo mejorar su evolución clínica



ENFERMEDAD QUE ATENTA CONTRA LA VIDA

URGENCIA EN REALIZAR UN DIAGNÓSTICO TEMPRANO

ALCANZANDO UN DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE ATTR-CM

- ATTR-CM es un tipo de miocardiopatía causada por el depósito extracelular de una proteína mal ensamblada de síntesis fundamentalmente hepática que origina fibrillas amiloides insolubles.
- ATTR-CM es una enfermedad infiltrativa, progresiva y mortal que amenudo origina insuficiencia cardíaca.
- ATTR-CM puede comprometer exclusivamente al corazón o cursar con manifestaciones clínicas extra cardíacas.

- La ATTR-CM suele pasar desapercibida como posibilidad diagnóstica en los estados iniciales de la enfermedad.
- El proceso continuo de depósito de amiloide da origen al progreso en el deterioro de la disfunción cardíaca, el empeoramiento de los síntomas, deterioro de la calidad de vida del paciente y un peor pronóstico de la enfermedad cuando el diagnóstico no se realiza temprana y oportunamente.

- Posterior a la sospecha de la ATTRCM, existen opciones no invasivas que facilitan el correcto diagnóstico definitivo.
- La gammagrafía cardíaca es una herramienta diagnóstica no invasiva con alta sensibilidad y especificidad para ATTR-CM cuando se combina con la exclusión del diagnóstico diferencial de amiloidosis por cadenas ligeras (AL).

TAMIZAJE Y BANDERAS ROJAS EN ATTR-CM

TAMIZAJE DE ATTR-CM

POBLACIÓN DE PACIENTES CON POSIBLE RIESGO DE PADECER ATTR-CM

Insuficiencia Cardíaca con FE conservada o la presencia de signos/síntomas de alarma ("bandera roja")

Y

Incremento del grosor de la pared cardíaca ≥ 14 mm



Masculino > 65 años

O



Femenino > 70 años

Poblaciones de pacientes consideradas en riesgo de ATTR-CM en justifican el avance en estrategias diagnósticas más específicas. FE, Fracción de Eyección



EVIDENCIA QUE APOYA LA SOSPECHA DE ATTR-CM

AUMENTO EN EL GROSOR DE LA PARED CARDÍACA MÁS CUALQUIERA DE LOS SIGUIENTES SÍNTOMAS ES CONSIDERADO "BANDERAS ROJAS" PARA ATTR-CM

- Voltaje bajo del complejo QRS 3 engrosamiento del tabique interventricular (relación masa-voltaje bajo) en el EKG.
- Bloqueo auriculoventricular, en presencia de engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo.
- Fenotipo ecocardiográfico hipertrófico con características infiltrativas asociadas, incluido el aumento del grosor de las válvulas auriculoventriculares, el tabique interauricular y la pared libre del ventrículo derecho.
- Reducción del resalte longitudinal con conservación apical.
- Tabique interventricular grueso. Realce tardío de gadolinio subendocárdico en la Resonancia Magnética Cardíaca.
- Síntomas de polineuropatía y/o disautonomía.
- Síndrome del túnel carpiano bilateral.
- Incremento leve de los valores de troponina en varias oportunidades.

"Banderas Rojas" que apoyan la posibilidad de ATTR-CM subyacente. EKG, Electrocardiograma

TAMIZAJE Y BANDERAS ROJAS EN ATTR-CM

Una vez detectados individuos que podrían estar en riesgo, se puede hacer el diagnóstico de manera no invasiva con la gammagrafía y las pruebas de amiloidosis AL

TEST DIAGNÓSTICO DE ATTR-CM

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA NO INVASIVA

Señal cardíaca alterada en gammagrafía (^{99m}Tc -DPD / ^{99m}Tc -PYP / ^{99m}Tc -HMDP)



confirmado Insuficiencia cardíaca O "bandera roja" Y aumento del grosor de la pared ≥ 14 mm



Relación normal de la cadena ligera libre sérica y electroforesis de proteínas séricas y urinarias con inmunofijación *

*Si alguna de estas pruebas es anormal, no se debe utilizar la gammagrafía ósea para hacer el diagnóstico de amiloidosis TTR, y se recomienda biopsia

Electrocardiograma Dentro de una población definida de individuos en riesgo, el diagnóstico de ATTR-CM se puede lograr de manera no invasiva a través de una combinación de gammagrafía y pruebas de descartes de amiloidosis de cadena ligera. ^{99m}Tc -DPD = ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico marcado con ^{99m}Tc ; ^{99m}Tc -HMDP = ^{99m}Tc difosfonato de hidroximetileno marcado con tecnecio; ^{99m}Tc -PYP = pirofosfato marcado con ^{99m}Tc ; TTR = transtiretina.

El diagnóstico también se puede lograr con una biopsia de tejido cardíaco teñida con rojo Congo, que muestra la birrefringencia verde patognomónica

Para determinar el tipo de amiloide, la inmunohistoquímica y / o la espectrometría de masas deben ser realizados

Se recomienda la secuenciación del gen TTR para la clasificación en todas las formas de ATTR-CM confirmado Insuficiencia

Imágenes adaptadas de JACC Heart Fail. 2019;7(8):709-716. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice, with permission from Creative Commons. Referencia: 1. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. JACC Heart Fail. 2019;7(8):709-716.

CÓDIGO: PP-RDP-CHL-0001

© 2019 Pfizer Inc. All rights reserved. October 2019

Material dirigido exclusivamente para profesionales de la salud prescriptores. Revisado por el departamento médico de Pfizer Chile.





Terumo
Learning
Edge

Contribuyendo a la sociedad a través del cuidado de la salud

La simulación permite entender y tratar lesiones complejas con el objetivo de entregar a los profesionales de la salud habilidades y conocimientos que mejoran el resultado final en sus pacientes.

Terumo Chile presenta su nuevo centro de entrenamiento con simuladores de última generación, full equipamiento, auditorio y personal calificado para atender a nuestros clientes.

Seguimos comprometidos con la educación.



#expertosensimulación

Av. Apoquindo 2929 Piso 16
+56 2 2480 9600
contactenos@terumomedical.com
www.terumoconosur.com

**TERUMO**



Juntos. Las posibilidades son infinitas



MitraClip®

Transcatheter Mitral Valve Repair



Número 1 en reparación de la válvula mitral a través de catéter (TMVR)

Portico® TAVI System

Transcatheter Aortic Valve Replacement



Completamente reposicionable
Minimiza la fuga paravalvular
Despliegue controlado

*Precaución: Este producto está diseñado para ser utilizado por o bajo la dirección de un médico. Antes de su uso, es importante leer detenidamente las Instrucciones de Uso de este dispositivo contenidas en el empaque del producto para información más detallada sobre las Indicaciones, Contraindicaciones, Advertencias, Precauciones y Complicaciones Potenciales asociadas al uso de este dispositivo. La información contenida aquí es únicamente para su distribución fuera de los Estados Unidos, México y Brasil. Todos los dibujos son solo representaciones artísticas y no deben considerarse como dibujos de ingeniería o fotografías. Fotografías en archivo de Abbott

Abbott Laboratorios de Colombia S.A.S Calle 100 No. 9A-45, Piso 14 torre 2
MITRACLIP®; PORTICOTM indica una marca registrada del Grupo de Empresas de Abbott. ©201X Abbott. Todos los derechos reservados.
SL-10000X-01 (Inglés)/05 (Español) MM/AAAA*

En el tratamiento de las Dislipidemias

NUEVO



COLMIBE®

atorvastatina + ezetimiba

Maximizando el control del C-LDL, con la combinación adecuada



MAYOR INFORMACIÓN, SOLICITARLA AL DEPARTAMENTO MÉDICO
direccionmedica@tecnofarma.cl
Av. Pedro de Valdivia 1215 - piso 6, Providencia // Santiago - Chile
Mesa central : 2 25949200 // www.tecnofarma.cl

FIP Colmibe 10/10



FIP Colmibe 20/10



FIP Colmibe 40/10



COLMIBECI0420

