ISSN 0716-7105
Volumen 41 / Número 3 / Diciembre 2022

SOCIEDAD CHILENA DE CARDIOLOGIA Y CIRUGIA CARDIOVASCULAR

Revista Chilena de Cardiología

Entrevista

Órdenes P. Entrevista a Dr. Sergio Lavandero, Premio Nacional de Ciencias Naturales 2022.

Investigación

Soto P, et al. Prevalencia de Hiperinsulinismo Patológico y Factores de riesgo CV.

Concha J, et al. Prevención secundaria post síndrome coronario agudo: adherencia.

Caso Clínico

Merino V, et al. Pericarditis multi bacteriana.

Meza L, et al. Entrecruzamiento de ramas pulmonares.

Artículo de Revisión

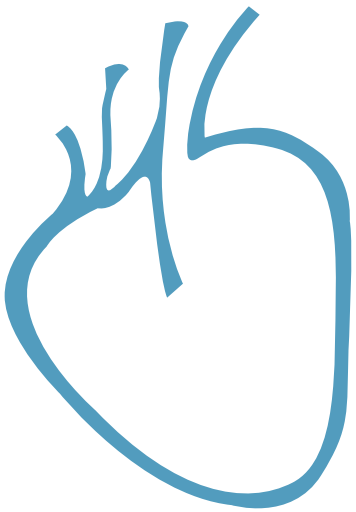
Pacheco F, et al. Cuantificación y significado clínico de la extrasistolía en Holter de 24 hrs.

Nouel A, et al. Efectos cardiovasculares de los ISGLT2.

Historia de la Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Zalaquett R. Desarrollo histórico de la protección miocárdica.

Sociedad Chilena de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular



Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Presidente
Dr. Víctor Rossel M.

Vice-presidente
Dr. Luis Sepúlveda M.

Past president
Dr. Juan Carlos Prieto D.

Directores 2021-2022
Dra. Patricia Álvarez Z.
Dr. Francisco Garay G.
Dra. Tatiana Leal I.
Dr. Pablo Ramírez E.
Dr. Jorge Sandoval B.

Directores 2022-2023:
Dr. Alex Bittner B.
Dra. Catherine Bravo F.
Dr. Ricardo Larrea G.
Dr. Pablo Sepúlveda V.
Dr. José Luis Winter del R.

Filiales

Presidente Filial V Región	Dr. Hugo Martínez F.
Presidente Filial Concepción	Dr. Enrique Seguel S.
Presidente Filial Sur	Dr. Eduardo Garcés F.

Capítulos Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
Arica: Dra. María Eugenia Salinas C.
Iquique: Dr. Pablo Gaete S.
Antofagasta: Dr. Juan Antonio Cotoras M.
La Serena: Dr. Claudio Bugueño G.

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

Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
Alfredo Barros Errázuriz 1954, Oficina 1601 Providencia. Santiago de Chile.
Teléfonos 268 0076 · 269 0077 · 269 0078 · Fax 269 0207
Correo electrónico: revistacardiologia@sochicar.cl
www.sochicar.cl

Revista Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Editor
Dr. Ricardo Zalaquett S.

Co-Editor
Dr. Gastón Chamorro S.

Editores Adjuntos
Dra. Mónica Acevedo B.
Dr. Sergio Lavandero G.
Dr. Enrique Seguel S.

Editor Resúmenes en Inglés
Dr. Gastón Chamorro S.

Periodista
Srta. Perla Ordenes L.

Comité Editorial Asesor
Dr. Mario Alfaro D. Hospital San Borja Arriarán.
Dra. María Virginia Araya A. Centro Médico Iquique.
Dr. Juan Carlos Bahamondes S. Hospital Regional de Temuco.
Dr. Raúl Barrero V. Hospital de Puerto Montt.
Dr. Gastón Dussaillant N. Universidad de Chile.
Dr. Manuel Espíndola S. Clínica Universidad de los Andes.
Dr. Carlos Fernández C. Clínica Santa María.
Dr. Luigi Gabrielli N. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Alexis Lamas T. Centro Médico Integramedica
Dr. Gabriel Maluenda R. Clínica Alemana.
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. Víctor Rossel M. Hospital del Salvador.
Dra. Pamela Serón S. Universidad de la Frontera.
Dra. Paola Varleta O. Hospital DIPRECA.

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, Zúrich, Suiza.
Dr. Carlos A. Morillo, McMaster Universty, Ontario, Canadá.
Dr. Augusto Pichard, Medstar Washington Hospital Center Washintong, USA.
Dr. Conrad Simpfendorfer, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA.
Dr. Tomás Romero, Sharp Chula Vista Medical Center, California, Usa.
Dr. Scott Wright, FACC, FESC, FAHA, Mayo Clinic, Rochester, MN.

Índice

Entrevista

- ***Dr. Sergio Lavandero González, Premio Nacional de Ciencias Naturales 2022.***
  Perla Órdenes 160

Investigación

- ***Prevalencia de hiperinsulinismo patológico post carga de glucosa y su relación con factores de riesgo cardiovascular, en adultos no diabéticos con insulinemia basal normal.***
  Paula Soto, Claudio Santibáñez, Mª Virginia Araya, Karen Ugarte, Luis Bustos. 165

- ***Adherencia al tratamiento de prevención secundaria post síndrome coronario agudo, en pacientes adultos ingresados al Hospital Hernán Henríquez Aravena.***
  Javier Concha, Sebastián Peñaloza, Marcelo Potthoff, Katalina Kehr. 170

Casos clínicos

- ***Pericarditis purulenta por Mycobacterium Tuberculosis y Streptococcus Pneumoniae. Revisión del tema, a propósito de un caso.***
  Vicente Merino, Rodrigo Pavéz. 180

- ***Entrecruzamiento ("criscross") de ramas pulmonares: una disposición inhabitual.***
  Laura Meza, Paulina Agurto, Miguel O'Ryan, Patricia Álvarez. 186

Artículo de Revisión

- ***Cuantificación de la extrasistolía supraventricular y ventricular en el Holter de 24 horas: significación pronóstica en estudios actuales.*** 190
  Francisco Pacheco, Alex Bittner, Alejandro Paredes, Ismael Vergara, Fernando Baraona, Eduardo Dumas, Douglas Greig, Jorge Jalil.

- ***Efectos cardiovasculares de los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (ISGLT2): los mecanismos del beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca.*** 198
  Ana Nouel, José Luis Winter, Luis Sepúlveda.

Historia De La Cardiología Y Cirugía Cardiovascular

- ***Desarrollo histórico de la protección miocárdica: el gran salto adelante de la cirugía cardiovascular.*** 206
  Ricardo Zalaquett.

Summary

Interview

- ***Sergio Lavandero González, MD. National Prize for Natural Sciences 2022.*** 160
  Perla Órdenes

Research

- ***Prevalence of Pathologic Hyperinsulinism after a glucose load charge: its relation to Cardiovascular Risk Factors.*** 165
  Paula Soto, Claudio Santibáñez, Mª Virginia Araya, Karen Ugarte, Luis Bustos.

- ***Adherence to Secondary Prevention after Acute Coronary syndromes: experience in a Chilean general hospital.*** 170
  Javier Concha, Sebastián Peñaloza, Marcelo Potthoff, Katalina Kehr.

Clinical Cases

- ***Purulent pericarditis due to mycobacterium tuberculosis and streptococcus pneumoniae. Case report and review.*** 180
  Vicente Merino, Rodrigo Pavéz.

- ***Crossed pulmonary arteries.*** 186
  Laura Meza, Paulina Agurto, Miguel O'Ryan, Patricia Álvarez.

Review Article

- ***Quantification and clinical significance of supraventricular and ventricular extrasystoles in Holter recordings: a review.*** 190
  Francisco Pacheco, Alex Bittner, Alejandro Paredes, Ismael Vergara, Fernando Baraona, Eduardo Dumas, Douglas Greig, Jorge Jalil.

- ***Cardiovascular effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors (ISGLT2).*** 198
  Ana Nouel, José Luis Winter, Luis Sepúlveda.

History of Cardiology and Cardiovascular Surgery

- ***Historical development of myocardial protection: The big jump ahead of cardiovascular surgery.*** 206
  Ricardo Zalaquett.

Entrevista a Dr. Sergio Lavandero, Premio Nacional de Ciencias Naturales 2022

Investigación y desarrollo científico a escala global

Por Perla Órdenes
Periodista Revista Chilena de Cardiología

Recibido el 27 de diciembre 2022 / Aceptado 28 de diciembre 2022

Rev Chil Cardiol 2022; 41: 160-164

En agosto del año recién pasado, y después de recibir la noticia desde el Ministerio de Educación, el ampliamente reconocido Dr. Sergio Lavandero González fue distinguido con el Premio Nacional de Ciencias Naturales 2022, tras 37 años dedicado a la investigación.

Según declaró en aquel momento el Ministro Marco Antonio Ávila, titular de la cartera, este reconocimiento se entregó en base a los notables aportes en ciencia fundamental y sus aplicaciones a la salud humana que ha desarrollado el Dr. Lavandero durante gran parte de su historia ligada a la medicina, donde han destacado valiosas investigaciones relativas al descubrimiento de nuevos mecanismos moleculares en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, convirtiéndose en un referente a nivel mundial.

Actualmente, el Dr. Sergio Lavandero se desempeña como Profesor Titular de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile; además, es Director del Centro Avanzado de Enfermedades Crónicas (ACCDiS), de la Universidad de Chile y de la Pontificia Universidad Católica de Chile; y Adjunct Professor, Cardiology Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, en Dallas, Texas, USA. También, desde el año 2021 es Editor Adjunto de la Revista Chilena de Cardiología, lo que es gran motivo de orgullo para nuestra entidad.

Dr. Sergio Lavandero González.

Correspondencia:
Perla Órdenes L.
perla.ordenes@gmail.com

En esta entrevista, el premiado investigador nacional, quien también recibió durante 2022 la Medalla Rectoral Universidad de Chile y fue nombrado Fellow de la International Society for Heart Research, entre muchos otros títulos que coronan su trayectoria, repasa los principales hitos de su carrera y hace un balance de los trabajos científicos que han marcado su camino en la investigación nacional e internacional.

Cabe señalar que el Premio Nacional de Ciencias fue creado en 1968, como reconocimiento científico a quienes destaquen por su obra en el campo de las ciencias puras o aplicadas. Con el correr de los años, fue separado en tres categorías, según área de estudio: Ciencias Exactas, Ciencias Aplicadas y Tecnológicas, y Ciencias Naturales.

El año 2022, usted fue distinguido con el premio más importante para la ciencia nacional ¿cómo recibe este reconocimiento y qué significa en términos profesionales y personales?

Cuando el Ministro de Educación se comunicó telefónicamente para informarme que había recibido el Premio Nacional de Ciencias Naturales 2022, recibí la noticia con sorpresa, alegría, y me hizo recordar inmediatamente a aquellos que me formaron como científico. Clara influencia tuvo el Profesor Mario Sapag-Hagar, quien dirigió mi memoria de pregrado y tesis de doctorado en el área de comunicación celular. También el Dr. Ramón Corbalán Herreros fue clave para iniciar mi línea de investigación en las enfermedades cardiovasculares, así como lo ha sido mi interacción con el Dr. Joseph A. Hill, Director de la División de Cardiología de la UT Southwestern Medical Center y actual Editor en Jefe de la Revista Circulation, que llevó mi investigación y reconocimiento científico a una escala global. También recordé a aquellos jóvenes investigadora/es (220) que han trabajado a mi lado a lo largo de mi trayectoria científica.

A nivel Latinoamericano ¿en qué lugar se encuentra Chile respecto de desarrollo investigativo, infraestructura y equipos especialistas?

Cuando miramos atrás, en los últimos 30 años claramente nuestro país ha experimentado un significativo desarrollo de su nivel de investigación y capacidades científicas. Tenemos una comunidad científica de calidad, pero aún pequeña y con importantes desafíos para el mañana. A nivel latinoamericano nuestra productividad normalizada por el tamaño de nuestra población está dentro de los primeros lugares. Sin embargo, desde mi posición de editor asociado de Circulation he podido observar la presencia

prácticamente nula de Latinoamérica en esta Revista y la meteórica influencia de los países asiáticos en el desarrollo de la investigación cardiovascular. Los países latinoamericanos necesitamos apurar el paso e invertir significativa y estratégicamente en educación de calidad y en ciencia, tecnología y emprendimiento, especialmente, Chile.

En base a su experiencia, ¿Cuáles son las claves para una buena investigación?

Las claves son realizar investigación de frontera que tenga novedad conceptual, multi/trans-disciplinaria, colaborativa, relevante nacional e internacionalmente, asociada al desarrollo de capital humano avanzado y que cuente con redes de colaboración nacionales e internacionales potentes e, idealmente, con componentes de innovación y emprendimiento tecnológico, así como colaborar al desarrollo de políticas públicas.

¿Cuándo y por qué comienza su interés por la investigación cardiológica?

Durante mi tesis de pregrado investigué los receptores beta-adrenérgicos usando radioligandos para determinar tanto su número y afinidad en distintos tipos celulares. El Dr. Ramón Corbalán, junto al Dr. Eduardo Guarda nos invitaron a evaluar estos receptores en linfocitos de pacientes con insuficiencia cardíaca. La idea era utilizar el concepto de biopsia vicariante y estudiar los cambios en el número y afinidad en esta línea blanca, como un reflejo de lo que ocurre en los receptores beta-adrenérgicos cardíacos. Juntos publicamos los siguientes artículos: Guarda E, et al. "Receptores beta-adrénergicos en linfocitos circulantes de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica", en la Revista Médica de Chile (1990), y Lavandero S, et al. "Evaluación del efecto de enalapril, inhibidor de enzima conversiva, en los receptores beta-adrenérgicos de linfocitos de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica", en la Revista Española de Cardiología (1992). Durante este trabajo conocí a los "jóvenes cardiólogos" Jorge Jalil y Pablo Castro, que regresaban a Chile después de estadías de perfeccionamiento en el extranjero. Este hito fue significativo para comenzar a interactuar con todos ellos y establecer una larga cooperación científica bi-institucional ya por más de tres décadas, y emprender nuevos desafíos en la investigación cardiovascular.

¿Hacia dónde avanzamos en materia científica cardiovascular y dónde llegaremos en el mediano y largo plazo?

En el marco del 15° aniversario del Nature Reviews Cardiology, una de las revistas científicas más prestigiosa del área de cardiología, esta publicación invitó a seis integrantes de su Comité Editorial a opinar individualmente acerca de los avances más importantes en la investigación cardiovascular en los últimos años, así como los desafíos y

proyecciones para los años venideros. Nuestras opiniones se publicaron en el artículo "Looking back and thinking forwards — 15 years of cardiology and cardiovascular research" (https://www.nature.com/articles/s41569-019-0261-7). Esta publicación destacó, entre variadas temáticas, los avances en los procedimientos para diagnosticar y tratar la hipertensión arterial, las arritmias cardíacas, la hipertensión arterial pulmonar así como en el descubrimiento de nuevos fármacos para prevenir la inflamación y niveles elevados de colesterol. También este artículo reveló la importancia del establecimiento del primer modelo experimental de insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada que imita fielmente lo observado en pacientes, así como el descubrimiento del mecanismo molecular que explica su génesis. Ante la actual relevancia de la obesidad, diabetes, hipercolesterolemia e hipertensión arterial en nuestras sociedades y su identificación como factores de riesgo claves para el desarrollo de diversas enfermedades cardiovasculares, destacó en este artículo que nuestro actual arsenal terapéutico cardiovascular se ha ido expandido y que algunos medicamentos empleados para tratar estas enfermedades metabólicas también son alternativas para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Cita como ejemplo, canakinumab, anticuerpo generado inicialmente para el tratamiento de la inflamación en la artritis, pero que su administración en pacientes con antecedentes de infarto del miocardio e inflamación persistente reveló una reducción notable de eventos cardiovasculares. El tratamiento combinado de Sacubitril con Valsartán en pacientes insuficientes cardíacos también se ha ampliado para disminuir el riesgo cardiovascular asociado a la diabetes mellitus o más recientemente los agonistas de los receptores para GLP1 o inhibidores SGLT2.

Otra área de desarrollo será comprender las interrelaciones entre las enfermedades crónicas no trasmisibles y desarrollo de la onco-cardiología reversa, es decir, cómo la enfermedad cardiovascular puede promover el desarrollo de ciertos tipos de cáncer o brindar un segundo uso de fármacos antineoplásicos, incluso, ya aprobados por la FDA, para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

El actual desarrollo de la inteligencia artificial mediante máquinas que imitan nuestras capacidades cognitivas de memoria, aprendizaje y toma de decisiones ya está revolucionando la medicina cardiovascular. Estos nuevos recursos tecnológicos traerán importantes avances, entre los que se incluyen la optimización de fichas electrónicas clínicas, análisis de imágenes cardiovasculares y electrocardiogramas, monitorización remota de pacientes, medicina

personalizada de precisión y el análisis de datos clínicos masivos ya sea de pacientes con patologías cardiovasculares, de individuos en cohortes epidemiológicas para identificar factores protectores o de riesgo cardiovascular, o de ensayos clínicos de nuevos medicamentos cardiovasculares. También destaco que el advenimiento de la técnica "single cell analysis" permitirá conocer individualmente cada célula que compone un órgano o tejido bajo condiciones normales o patológicas. Las técnicas "ómicas" (metabolómicas, proteómicas y genómicas), junto al análisis bioinformático complejo y herramientas de inteligencia artificial, ayudarán a comprender las diversidades de fenotipos y genotipos en las enfermedades cardiovasculares y apuntar a una medicina personalizada para el diagnóstico y tratamiento, y tal vez algún día para la cura de ellas.

¿En qué investigaciones está trabajando actualmente?
Estamos trabajando en los mecanismos responsables de la génesis y desarrollo de la insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada, tanto en nuestro Laboratorio, como en Dallas, utilizando un nuevo modelo experimental cardiometabólico denominado "two hits" (uso de dieta alta en grasa para desarrollar obesidad y L-NAME para incrementar la presión arterial), publicado en Nature (2019). Estamos abordando en el papel del endotelio y la grasa peri e intramiocárdica en esta patología. Este modelo ya está en pleno funcionamiento en nuestro país y ha servido para que distinta/os investigadora/es de ACCDIS desarrollen sus investigaciones en esta temática como son la senescencia celular (Dr. Mario Chiong), exosomas endoteliales (Dr. Jaime Riquelme), sistema renina-angiotensina no canónico (Dra. María Paz Ocaranza), ejercicio físico (Dr. Rodrigo Troncoso) y genómica/bioinformática/inteligencia artificial (Dr Vinicius Maracajá-Coutinho).

¿Cuál será su siguiente hito como investigador?
Una nueva línea de investigación en pleno desarrollo es la vinculación de la insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada (HFpEF) con la fibrilación auricular. En el trabajo previo conjunto por más de una década con el Dr. Ramón Corbalán (Pontificia Universidad Católica de Chile), establecimos que los niveles circulantes de la molécula soluble de adhesión vascular-1 (VCAM1) predice el desarrollo de fibrilación auricular y muerte cardiovascular. Interesantemente, en colaboración con los Drs. Amanda Tong y Joseph A. Hill, de la UT Southwestern Medical Center, descubrimos que el modelo de HFpEF descrito anteriormente también es uno de fibrilación auricular. Este modelo se caracteriza por bajo desarrollo de fibrosis auricular, pero con alteraciones en ciertas conexinas. Además, metformina previno el desarrollo de fibrilación auricular. Ahora queremos profundizar en este tema, estudiando la relación entre VCAM-1, fibrilación auricular y HFpEF.

¿Qué mensaje enviaría a las nuevas generaciones sobre la importancia de la investigación y la ciencia con miras al futuro?
Sin investigación e innovación de frontera no podremos enfrentar los desafíos venideros como sociedad y humanidad. Requerimos una nueva generación de investigadoras/es que asuman estos retos y permitan progresar en nuestro país nuestro conocimiento en el funcionamiento del sistema cardiovascular y sus patologías, para brindar evidencias sólidas para su prevención, diagnóstico y tratamiento.

Prevalencia de hiperinsulinismo patológico post carga de glucosa y su relación con factores de riesgo cardiovascular, en adultos no diabéticos con insulinemia basal normal.

Paula Soto[1-2-a], Claudio Santibáñez[1-2], Mª Virginia Araya[3], Karen Ugarte[3-b], Luis Bustos.[4-c]

1. Centro Cardiológico SS, Puerto Montt, Chile,
2. Universidad Austral de Chile, Sede Puerto Montt, Chile,
3. Instituto Cardiológico, Iquique, Chile.
4. Universidad de la Frontera-Dpto. Salud Pública-CIGES, Temuco, Chile.
a. PhD en Enfermería.
b. Enfermera.
c. Bioestadístico.

Financiamiento propio.
Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido el 25 de julio 2022 / Aceptado el 5 de agosto 2022

Rev Chil Cardiol 2022; 41: 165-169

Introducción: 25% de personas con hiperinsulinismo desarrolla diabetes 3-5 años luego del primer diagnóstico y 70% lo hará en el resto de la vida. Intervenir los niveles de glicemia desde que se detecta hiperinsulinemia evita la progresión a diabetes y restaura el metabolismo glicémico.

Objetivos: Determinar la prevalencia de hiperinsulinismo patológico post-carga de glucosa (HPPG) y su relación con factores de riesgo cardiovascular en adultos <50 años con insulina basal normal.

Métodos: Estudio transversal con muestreo por conveniencia en 756 pacientes. Las variables de estudio fueron: edad, insulinemia (HPPG: Insulina>100 UI/ml a las 2 horas), sexo, hipertensión arterial, dislipidemia, malnutrición por exceso, sedentarismo, tabaquismo, ateromatosis e infarto miocárdico documentado. Con STATA 17 se calculó la prevalencia de variables en población general y según categoría de HPPG y se evaluó la significancia con prueba exacta de Fisher. Se compararon medias con ANOVA y t-test con nivel de significancia <0,05. Se usó regresión binomial para estimar Razón de Prevalencia e intervalos de confianza en variables cuantitativas y cualitativas.

Resultados: la prevalencia de HPPG fue 41%. La edad promedio 37,5 años, el sexo masculino 52,9%, la hipertensión-arterial 40,5% y la dislipidemia 74,4%. Al comparar las poblaciones con y sin HPPG existieron diferencia estadísticamente significativa en las variables dislipidemia, hipertensión-arterial, malnutrición por exceso y sexo-masculino. La razón de prevalencia alcanzó a un 62%, 37%, 59% y 20% respectivamente.

Conclusión: Se encontró una alta prevalencia de HPPG. Los factores de riesgo asociados a ella fueron dislipidemia, hipertensión arterial, malnutrición por exceso y sexo masculino. Esto sugiere que encontrar HPPG puede ser de utilidad para detectar precozmente a la población con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Factores de riesgo; enfermedad cardiovascular; hiperinsulinismo; intolerancia a la glucosa; resistencia a la insulina.

Correspondencia:
Claudio Santibáñez C.
csanti4@yahoo.com

Prevalence of Pathologic Hyperinsulinism after a glucose load charge: its relation to Cardiovascular Risk Factors

Introduction: 25% of people with hyperinsulinism develop diabetes 3-5 years after the first diagnosis and 70% will do so in the rest of their lives. To control glycemia levels as soon as hyperinsulinemia is detected, progression to diabetes is prevented and glycemic metabolism is restored.

Aim: To determine the prevalence of post-glucose load pathological hyperinsulinism (HPPG) and its relationship with cardiovascular risk factors in adults <50 years with normal basal insulin levels.

Methods: Cross-sectional study with convenience sampling in 756 patients. The variables studied included age, insulinemia (HPPG: Insulin>100 uIU/ml at 2 hours), sex, hypertension, dyslipidemia, excess malnutrition due to, sedentary lifestyle, smoking, documented atheromatosis and myocardial infarction.

The prevalence of variables in the general population was calculated and, in relation to the HPPG category, significance is evaluated with Fisher's exact test. Finally means are compared with ANOVA and t test. With significance level <0.05. Binomial regression was used to estimate the prevalence ratio and confidence intervals in quantitative and qualitative variables. Statistical analysis was performed with the STATA 17 software.

Results: HPPG prevalence was 41%, mean age 37.5 years, male sex 52.9%, arterial hypertension 40.5% and dyslipidemia 74.4%. Un relation to the presence of HPPG a statistically significant difference in the variables dyslipidemia, arterial hypertension, malnutrition due to excess and male sex was found. The prevalence ratios were 62%, 37%, 59% and 20%, respectively.

Conclusion: A high prevalence of HPPG was found. Risk factors associated to HPPG were dyslipidemia, arterial hypertension, malnutrition due to excess and male sex. Thus, HPPG can play a role in the early detection of a higher risk of cardiovascular disease in the general population.

Keywords: Cardiovascular disease; risk factors; hyperinsulinism; glucose tolerance test.

Introducción:

La insulina es sintetizada y secretada en el páncreas por las células Beta (β) de los islotes de Langerhans y regula el nivel de glucosa en la sangre, facilitando la unión a los receptores de insulina en membranas de las células del organismo. Es la principal hormona anabólica que promueve el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno en el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético. Además, promueve el uso de glucosa por los tejidos, controlando de esta manera el consumo y la movilización de compuestos energéticos en el periodo postprandial[1].

En personas sanas la secreción post prandial de insulina por el páncreas es estimulada por el aumento de la glucosa en la sangre y normalmente permite controlar la hiperglicemia (sistema de retroalimentación negativa). Sin embargo, cuando los sujetos pierden esta capacidad progresan a una intolerancia a la glucosa y/o diabetes[2].

La resistencia a la insulina (RI) es una condición que se caracteriza por una respuesta inadecuada de las células a los niveles normales de insulina[3]. Los tejidos no responden efectivamente a las concentraciones circulantes de insulina, se produce una alteración a nivel de los receptores fundamentalmente en hígado, tejido adiposo, músculo esquelético, y el páncreas, aumentando la secreción de insulina y produciendo así un estado de hiperinsulinemia compensatoria tendiente a mantener la normo glicemia[4].

La hiperinsulinemia compensatoria aumenta fenómenos proliferativos, proaterogénicos y adipogénicos del endotelio vascular del músculo liso, causando mayor producción del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, endotelina, citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión[5].

La condición fisiopatológica de RI tiene múltiples factores: genéticos, ambientales, étnicos y secundarios a patologías o fármacos. Además, se presenta fisiológicamente en etapas específicas de la vida, como la adolescencia, el embarazo y la vejez, debido a la acción de hormonas, a la sarcopenia o la redistribución de la adiposidad. El estilo de vida poco saludable y la adiposidad visceral se asocian con alteraciones en la señal insulínica postreceptor y en la secreción de adipoquinas con el consecuente estado proinflamatorio[6]. Lo anterior lleva a una disfunción endotelial, aumento del tono vascular, hipertensión y estado protrombótico[5].

Las causas adquiridas de RI incluyen obesidad, inactividad física, exceso de ácidos grasos libres (AGL), estrés y depresión, tabaquismo, ingesta de alcohol o ciertos medicamentos como glucocorticoides, retrovirales, diuréticos tiazídicos, broncodilatadores y antipsicóticos como clorpromacina, risperidona y haloperidol[3]. Los AGL contribuyen a la progresión de la RI en personas con obesidad, debido a varios mecanismos como la disminución de la captación y utilización de glucosa, inhibición del ciclo de Krebs y alteración en el patrón de secreción de insulina[7].

El proceso de estrés oxidativo ha sido implicado en la generación de RI, hiperinsulinemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y disfunción endotelial[8]. Por su parte, la hiperinsulinemia crónica puede promover la inflamación influyendo en las enzimas desaturadas involucradas en el proceso. En las enfermedades crónicas la inflamación no resuelta y el estrés oxidativo son cada vez más reconocidos como factores subyacentes en la aterosclerosis y otras formas de enfermedad cardíaca[9].

En el presente estudio se investiga el rol de la detección precoz del hiperinsulinismo patológico post carga de glucosa de 75 gramos vía oral en pacientes no diabéticos con insulina basal normal, con la finalidad de determinar los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados a los niveles anormales de insulina post prandial. Ello, para contribuir a las estrategias preventivas de enfermedades cardiovasculares.

Métodos:

Estudio descriptivo de corte transversal. Del total de 3.490 participantes de ambos sexos, con edad entre 18 y 50 años que acudieron a consulta cardiológica privada en el mes de enero de 2017 a abril de 2022, se seleccionaron por conveniencia en forma consecutiva 756 pacientes, previa firma de consentimiento informado y respetando las normas éticas de la declaración de Helsinki (2013). Se excluyeron los pacientes menores de 18 y mayores de 50 años, diabéticos, sujetos con insulina basal aumentada (>20 UI/ml) y aquellos con registros incompletos. Se realizaron las mediciones de parámetros metabólicos y se midieron las siguientes variables:

Sexo y edad cronológica en años cumplidos; HPPG (Insulinemia >100 UI/ml a las 2 horas); Hipertensión arterial (HTA) (presión arterial >140/90 mmHg en reposo o >170/100 mmHg en ejercicio o según mapa de 24 hrs >140/90 mmHg diurno o >126/76 mmHg nocturno); Dislipidemia (DLP): (colesterol total >200 mg% o HDL <35 o <40 mg% según sexo o LDL >100 mg% o triglicéridos >150 mg% o VLDL >40 mg%).

Se consideró malnutrición por exceso (ME) un índice de masa corporal >25.

Como antecedentes se incluyeron el infarto miocárdico (IM), y la ateromatosis (ATE) documentados, el sedentarismo (<90 minutos de ejercicio por semana) y el tabaquismo.

Se midió insulina y glucosa en sangre venosa en ayuno y 2 horas después de la administración vía oral de 75 gramos de glucosa. La determinación de colesterol total,

LDL, HDL, TG y VLDL se realizó en la primera muestra sanguínea previo ayuno mayor a 10 hrs.

La presión arterial en reposo se midió con tensiómetro digital CONTEC(mr) y el monitoreo ambulatorio de presión arterial en 24 hrs con equipo digital CONTEC ABPM50(mr). Se pesó y midió al paciente en báscula digital calibrada Xiaomi Mi Body Composition Scale 2 (mr) y tallímetro digital CAMRY(MR) con pantalla de 2 Metros – Topmedic). Se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) dividiendo el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado y se clasificó al paciente definiendo los siguientes rangos: normal (18,5 a 24,9), sobrepeso (25 a 29,9) y obesidad (≥30).

Las variables infarto al miocardio y ateromatosis se obtuvieron vía documentación en la historia clínica incluyendo resultados de coronariografía, angiotac, ecocardiografía doppler color, radiografía de tórax, ecografía abdominal y ecografía doppler de carótidas. Se definió tabaquismo y sedentarismo por auto reporte, considerando este último como actividad física menor a 90 minutos a la semana.

Cada variable fue clasificada de manera binaria 0=ausencia o 1=presencia de la característica en cada uno de los sujetos. Se utilizó el software STATA 17 para calcular la prevalencia global de cada una de las variables en la población. Posteriormente, se obtuvo la prevalencia de cada una según categoría de HPPG (presencia o ausencia). La significancia estadística se determinó con prueba exacta de Fisher. Finalmente se compararon medias con ANOVA y t-test, con un nivel de significancia <0,05. Se efectuó una regresión binomial para estimar Razón de Prevalencia y sus intervalos de confianza en variables cuantitativas y cualitativas.

Resultados:

De los 756 pacientes seleccionados que cumplieron los criterios de inclusión 52,9 % eran varones y la edad promedio fue 37,5 ±9,1(DS) años. En la Tabla 1 se observan los resultados de los factores de riesgo donde destaca una prevalencia de HPPG de 41%, HTA 40,5%, DLP 74,4%, ME 81,4% y Sedentarismo 70,7%. Las variables ME, DLP, sedentarismo y sexo masculino mostraron las más altas prevalencias. En cambio, las variables tabaquismo, ateromatosis e infarto al miocardio tuvieron la menor prevalencia con 28,7%, 8,1% y 1,3%, respectivamente.

Al comparar los sujetos con HPPG con aquellos sin esta condición se observa una diferencia estadísticamente significativa en las variables DLP (p<0,0001), HTA (p=0,0003), ME (p=0,0004) y sexo masculino (p=0,045), (Tabla 2). Cabe destacar que no hubo significancia en las variables IM, ATE, tabaquismo y sedentarismo.

La razón de prevalencia (RP) de DLP fue62%, de ME 59%, de HTA 37% y del sexo masculino 20%. Además, los pacientes con DLP tuvieron una prevalencia mayor de HPPG (62%). La prevalencia de DLP también fue mayor en los pacientes con ME (59%), en los pacientes

TABLA 1: Prevalencia de FRCV en la población de estudio.

Variables en Estudio	Población total en estudio		
N=756	N	Valor	95% IC
Hiperinsulinismo	756	41,0%	37-45
Sexo Masculino	756	52,9%	49-56
Hipertension Arterial	755	40,5%	37-44
Dislipidemia	756	74,4%	71-78
Malnutricion por exceso	743	81,4%	79-84
Infarto Miocardio	756	1,30%	1-2
Ateromatosis	756	8,10%	6-10
Sedentarismo	756	70,7%	68-74
Tabaquismo	756	28,7%	25-32

Tabla 2: Prevalencia, asociaciones significativas y razón de prevalencia de FRCV en las poblaciones según HPPG.

		Hiperinsunilismo					
Variables		No	Si	p	RP	%	IC95% RP
Dislipidemia	No	139(72,02%)	54(27,98%)				
	Si	307(54,51%)	256(45,49%)	<0,0001*	1,620	+62%	1,27 a 2,07
Hipertension Arterial	No	289(64,31%)	160(35,69%)				
	Si	156(50,98%)	150(49,02%)	0,0003*	1,370	+37%	1,161 a 1,628
Malnutricion por exceso	No	100(72,41%)	38(27,59%)				
	Si	339(56,03%)	266(43,97%)	0,0004*	1,596	+59%	1,2 a 2,12
Sexo	Mujer	224 (62,92%)	132 (37,08%)				
	Hombre	222 (55,50%)	178 (44,50%)	0,045*	1,200	+20%	1,008 a 1,428

No hubo significancia para las variables IM, Ate, sedentarismo, tabaquismo.

* prueba exacta de Fisher

RP=Razon de prevalencia

con HTA (37%) y los varones tienen una prevalencia de HPPG 20% mayor que las mujeres.

Discusión:

En el presente estudio se encontró una alta prevalencia de HPPG que se asoció a dislipidemia, hipertensión arterial, malnutrición por exceso y sexo masculino. Estos datos alertan sobre el rol que puede desempeñar la detección precoz del HPPG en personas sin diabetes que presentan mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

El hiperinsulinismo se considera un factor etiológico para el desarrollo de patologías como el síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Lo anterior fundamenta la importancia de modificar estilos de vida que favorecen la presencia de HPPG, con énfasis en intervenciones que reducen y/o normalizan las concentraciones plasmáticas de insulina, como son los cambios en la dieta, evitar la malnutrición por exceso y efectuar ejercicio[2].

Planteamos la importancia en la población de establecer en la población estrategias orientadas a disminuir la alta prevalencia de malnutrición por exceso, sedentarismo y dislipidemia[10].

Intervenir a los pacientes antes que la disglucemia alcance el grado de diabetes es un paso primordial para los programas de salud de nuestros países en vías de desarrollo. La dificultad y alto costo del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares puede disminuir considerablemente con adecuados métodos de prevención basados en los factores que aumentan la HPPG. Proponemos la medición rutinaria de la insulina post prandial para reclasificar el riesgo metabólico y cardiovascular de nuestros pacientes.

Agradecimientos:

Se agradece la colaboración del personal médico y no médico, así como a todos los pacientes por su generosa y desinteresada participación.

Referencias:

1. VARA E, RANCAN L. Capítulo 77: páncreas endocrino. Fisiología Humana. 5º edición. Editorial McGraw - Hill Education inc. 2020. Disponible en: https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=253665390&bookid=2987&Resultclick=2 (consultado 20 de noviembre de 2022).

2. JANSSEN J. Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer. Int J Mol Sci. 2021 Aug; 22 (15): 7797. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8345990 (consultado 20 de noviembre de 2022).

3. KHALID M, ALKAABI J, KHAN M, ADEM A. Insulin Signal Transduction Perturbations in Insulin Resistance. Int J Mol Sci. 2021; 22 (16): 8590. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8395322/ (consultado 20 de noviembre de 2022).

4. PETERSEN M, SHULMAN G. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. Physiol Rev. 2018; 98 (4): 2133–2223. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6170977/ (consultado 20 de noviembre de 2022).

5. MADONNA R, DE CATERINA R: Aterogénesis y diabetes: resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Rev Esp Cardiol. 2012; 65 (4): 309-313. Disponible en: https://www.revespcardiol.org/es-aterogenesis-diabetes-resistencia-insulina-e-articulo-S0300893212000061 (consultado 20 de noviembre de 2022).

6. POLLAK F, ARAYA V, LANAS A, SAPUNAR J. II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina. Rev Med Chile. 2015; 143: 637-650. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v143n5/art12.pdf (consultado 20 de noviembre de 2022).

7. ROJAS J, BERMÚDEZ V, LEAL E, CANO R, LUTI Y, ACOSTA L, et al. Insulinorresistencia e Hiperinsulinemia como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. AVFT. 2008; 27 (1): 29-39. Disponible en:http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642008000100008 (consultado 20 de noviembre de 2022).

8. CRUZ-RODRÍGUEZ J, LÓPEZ-SOLÍS R. El estrés oxidativo en la fisiopatología del síndrome metabólico. Rev med investig Univ Autón Estado Méx. 2021; 9 (2): 88-94. Disponible en: https://medicinainvestigacion.uaemex.mx/article/view/18561/13798 (consultado 20 de noviembre de 2022).

9. ROSADO-PÉREZ J, MENDOZA-NÚÑEZ V. Inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes mellitus. Rev Medigraphic artemisa. 2007; 32 (2): 58-69. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/bioquimia/bq-2007/bq072d.pdf (consultado 20 de noviembre de 2022).

10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022; 45 (Suppl 1): S113-S124. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34964843/ (consultado 20 de noviembre de 2022).

Adherencia a tratamiento de prevención secundaria post síndrome coronario agudo, en pacientes adultos ingresados al Hospital Hernán Henríquez Aravena

Javier Concha[1], Sebastián Peñaloza[1], Marcelo Potthoff[2], Katalina Kehr.[3, a].

1. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera.
2. Cardiología Intervencional, Hospital Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile.
3. Escuela de Medicina, Universidad Mayor, Temuco, Chile.
a. Alumna

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 21 de octubre 2022 / Aceptado el 4 de noviembre 2022

Rev Chil Cardiol 2022; 41: 170-179

Antecedentes: En prevención secundaria cardiovascular, el control de los factores de riesgo es deficiente y la falta de adherencia terapéutica parece ser uno de los factores causales. El cumplimiento terapéutico se asocia a un 20% de disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular y un 38% de disminución de mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, la adherencia a los fármacos preventivos ronda el 50% al año después del alta hospitalaria, lo que multiplica por 3 el riesgo de mortalidad.

Objetivos: Describir la adherencia a mediano plazo a tratamiento de prevención secundaria post síndrome coronario agudo de los pacientes adultos ingresados al Hospital Hernán Henríquez Aravena durante el año 2018. Determinar las características clínicas y sociodemográficas de la población y explorar las posibles causas asociadas a la falta de adherencia terapéutica en este grupo de pacientes.

Métodos y Resultados: Se evaluaron 396 pacientes con síndrome coronario agudo en el Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco durante el año 2018. La adherencia a terapia farmacológica se evaluó mediante el cuestionario de Morisky-Green de ocho ítems, aplicado vía telefónica. Se evaluó la asociación de variables clínicas y sociodemográficas con el nivel de adherencia mediante regresión ordinal y análisis de correspondencias.

Resultados: Un 41.9% de los pacientes mantuvieron adherencia a la terapia a 2 años de seguimiento. Variables sociodemográficas como el bajo nivel educacional, la ruralidad, y la presencia de 1 o 2 apellidos mapuche se asociaron con baja adherencia a terapia farmacológica.

Conclusión: La adherencia a medidas de prevención secundaria después del tratamiento por un síndrome coronario aguda es baja. Los principales factores relacionados a la falta de adherencia fueron el bajo nivel educacional y la ruralidad.

Palabras clave: Prevención secundaria; adherencia terapéutica; cardiopatía isquémica; síndrome coronario agudo.

Correspondencia:
Sebastián Peñaloza Castillo
sebastianpenalozacastillo@gmail.com

Adherence to Secondary Prevention after Acute Coronary syndromes: experience in a Chilean general hospital

Background: a lack of therapeutic adherence to secondary prevention measures after acute coronary events leads to a poor control of risk factors. Adherence to treatment is associated with a reduction of 20% in the risk of cardiovascular disease and 38% reduction in all-cause mortality long term. However, adherence to drug therapy is about 50% a year after hospital discharge, which leads to an approximately three fold increase in mortality.

Objectives: to describe the medium-term adherence to secondary prevention treatment following an acute coronary syndrome in adult patients admitted to a general hospital during 2018. In addition, to relate clinical and sociodemographic characteristics related to poor adherence and also to explore possible causes associated with the lack of therapeutic adherence in this group of patients.

Methods: 396 patients treated for an acute coronary syndrome were followed after being discharged from the Hernán Henríquez Aravena Hospital in Temuco (Chile) during 2018. Adherence to pharmacological therapy was evaluated using the eight-item Morisky-Green questionnaire applied via phone call. The association of clinical and sociodemographic variables with the level of adherence was evaluated using ordinal regression and correspondence analysis.

Results: Only 41.9% of patients maintained adherence to therapy at 2 years of follow-up. Low educational level, rurality, and the presence of 1 or 2 mapuche surnames were associated to poor adherence to drug therapy.

Keywords: secondary prevention; treatment adherence, acute coronary syndrome, ischemic heart disease.

Introducción:

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de morbimortalidad en Chile y el mundo.[1,2] Sin embargo, la tasa de mortalidad asociada a enfermedad coronaria ha disminuido en la última década. Entre las causas de la reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria destacan el tratamiento oportuno durante el episodio agudo y el control de factores de riesgo cardiovascular tales como el tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, obesidad y sedentarismo[3].

La terapia farmacológica combinada específicamente con aspirina, antihipertensivos y estatinas es eficaz en la prevención de nuevos eventos cardiovasculares, reduciendo el riesgo mortalidad alejada en más de un 80% cuando existe adherencia de 100%[4]. Pese a esto, la mayoría de los pacientes no alcanza los objetivos de reducción de riesgo y la mala adherencia terapéutica es un factor modificable relevante. La adherencia terapéutica es definida como "grado en que el comportamiento de una persona (tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios en su modo de vida) se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria"[5].

Un metaanálisis de 376,162 pacientes reveló que la adherencia a terapia de prevención cardiovascular fue solo 57% después de una mediana de 24 meses de seguimiento. Hubo diferencias estadísticamente significativas en la adherencia terapéutica entre la prevención primaria (66%) y la secundaria 50% y no hubo relación con el tipo de fármaco, la edad o si los pacientes pagaron o no por sus fármacos[6].

El presente estudio tiene como objetivo describir la adherencia a mediano plazo al tratamiento de prevención secundaria post síndrome coronario agudo de los pacientes adultos Ingresados al Hospital Hernán Henríquez Aravena durante el año 2018, así como también relacionar características clínicas y sociodemográficas de la población con la adherencia al tratamiento.

Pacientes y Métodos:

Sujetos: Participaron en el estudio 396 pacientes ingresados al Hospital Hernán Henríquez Aravena entre el 1 enero y el 31 de diciembre del 2018. La edad fue 64 años (DS 12.13), el género femenino correspondió a un 31% (n=124) y un 9.6% (n=38) de la muestra tenía uno o dos apellidos mapuche.

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años ingresados al Hospital Hernán Henríquez Aravena con diagnóstico de síndrome coronario agudo (IAM con o sin supradesnivel del segmento ST y angina inestable) que se realizaron coronariografía y que fueron dados de alta en el período comprendido entre 1 enero al 31 de diciembre de 2018. Contar con teléfono móvil o fijo.

Criterios de exclusión: Pacientes sin disposición a participar en el estudio o que no otorgaron su consentimiento informado. Pacientes que sean controlados post alta en un centro hospitalario distinto a los correspondientes al Servicio de Salud Araucanía Sur (SSASUR).

Diseño e Instrumento: Se trata de un estudio epidemiológico de carácter descriptivo transversal que explora la adherencia al tratamiento de prevención secundaria posterior a un síndrome coronario agudo.

El instrumento para medir la variable de estudio fue originalmente desarrollado por Morisky, Green y Levine ha sido validado en una gran variedad de patologías crónicas y poblaciones como: hipertensión, diabetes, dislipemia, enfermedad de Parkinson, enfermedad cardiovascular y en pacientes mayores con patologías crónicas. En 2008 se publicó una nueva versión del instrumento con ocho preguntas (8-item Morisky Medication Adherence Scale o MMAS-8)[8], que fue desarrollada a partir de las cuatro preguntas originales. Los cuatro ítems adicionales hacen referencia al comportamiento relativo a la toma de medicación, especialmente, a la infrautilización. El MMAS-8 presenta mejores indicadores de validez y actualmente es el método más empleado en los estudios de investigación. El instrumento en cuestión ha sido validado en población chilena siendo comparado al recuento de comprimidos y reportando una sensibilidad: 85%; especificidad: 58%; valor predictivo positivo: 65%; valor predictivo negativo: 81%, coeficiente de cociente de probabilidades positivo 2,04; cociente de probabilidades negativo 0,26 respectivamente. El MMAS-8 visualiza la adherencia a mediano plazo a un tratamiento de prevención secundaria Post- Síndrome Coronario Agudo.[7,8,9].

Se aplic{o una encuesta que incluía la escala MMAS-8 (tabla 1) realizando una entrevista telefónica a cada uno de los pacientes y registrando las respuestas en documento de Google Forms. Las preguntas en la encuesta se encuentran bajo los principios éticos de la declaración de Helsinki y fue aprobada por el comité de ética científico del Servicio de Salud Araucanía Sur y el Hospital Hernán Henríquez Aravena, de Temuco.

Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes incluidos en la encuesta telefónica y la dispensa de este,

Tabla 1. Escala de Adherencia a la Medicación de Morisky 8 ítems. (MMAS-8) Preguntas	Opciones de respuesta	
¿Con qué frecuencia tiene dificultad para acordarse de tomar todos sus medicamentos?	Sí=0	No=1
Tomar la medicación cada día es un verdadero inconveniente para algunas personas. ¿Alguna vez le molesta tener que adherirse a su plan de tratamiento?	Sí=0	No=1
Cuando le parece que sus síntomas están bajo control, ¿deja a veces de tomar los medicamentos?	Sí=0	No=1
¿Tomó ayer sus medicamentos?	Sí=0	No=1
Cuando viaja o sale de casa, ¿se olvida a veces de llevar consigo su medicación?	Sí=0	No=1
¿Ha reducido alguna vez la dosis de su medicación o ha dejado de tomarla sin decírselo a su médico porque se sentía peor cuando la tomaba?	Sí=0	No=1
A veces algunas personas no toman sus medicamentos por otros motivos que no son olvidarse de ello. Pensando en las últimas 2 semanas, ¿hubo algún día en el que no tomó la medicación?	Sí=0	No=1
¿Alguna vez se olvida de tomar las pastillas para su enfermedad?	Sí=0	No=1

Tabla 2. Características clínicas de la población estudio.		
	n	% o Promedio
Edad (años)	396	64.17
Sexo (femenino)	124	31.13%
Número de apellidos mapuche		
0 apellido Mapuche	358	90.4%
1 apellido Mapuche	17	4.2%
2 apellidos Mapuche	21	5.3%
Hipertensión	287	72.4%
Diabetes	145	36.6%
Dislipidemia	87	21.9%
Obesidad	44	11.1%
Cardiopatía coronaria previa	87	21.9%
Revascularización previa		
Angioplastia coronaria	41	10.34%
Cirugía de revascularización miocárdica	19	4.7%
Ambas	3	3%
Forma de presentación	170	42.9%
IAM CSDST IAM SSDST	182	45.29%
Angina inestable	44	11%
PCR o Shock cardiogénico	10	2.5%

para la utilización de los datos de los pacientes no localizados. Posteriormente, se procedió a la revisión de fichas clínicas para recopilar los antecedentes clínicos y del evento coronario descritos en la tabla 2.

Tabla 3. descripción de adherencia a terapia farmacológica (n=236 encuestados).		
	n	%
Adherencia alta (MMAS-8 = 8 puntos)	99	41.9%
Adherencia media (MMAS-8=6-7 puntos)	93	39.4 %
Adherencia baja (MMAS-8 = <6 puntos)	44	18.6 %

Tabla 4. descripción de adherencia a terapia no farmacológica (n=236 encuestados)		
	n	%
Régimen dietético indicado	156	66.1%
Tabaquismo previo al SCA	105	44.4%
Últimos 6 meses	25	21.1%
Último mes	18	15.2%
Sedentarismo	132	55.9%

Análisis estadístico

La variable de estudio dependiente fue la Adherencia que se categorizó en alta, media y baja según los resultados en el test de Morisky < 6 puntos. Tabla 3.

Se realiza un análisis exploratorio de la variable "Adherencia" versus un conjunto de variables independientes cuantitativas y cualitativas.

Se realizó análisis descriptivo univariado para todas las variables. Para las variables categóricas, se midió el porcentaje y frecuencias, y para las variables cuantitativas se

evaluó el promedio y la desviación estándar. Se realizó un test de regresión ordinal para hacer una reducción de dimensiones de las variables[10]. Con las variables significativas se realizó un análisis de correspondencia[11,12]. Se utilizó el programa R 4.1.[8].

Fueron excluidos del análisis de adherencia terapéutica

Pacientes que no respondan luego de 5 intentos de llamadas telefónicas en días distintos. Pacientes institucionalizados u hospitalizados al momento de la llamada telefónica. Pacientes que no lograron completar la encuesta telefónica.

Resultados:

Análisis univariante: Con respecto a las características sociodemográficas y clínicas (Tabla 2) se encontró que el género femenino contemplaba a 124 mujeres (31.13%). La muestra contaba con un 90.4% (n=358) de pacientes sin apellidos mapuche, 4.2% (n=17) con un apellido y 5.3% (n=21) con dos apellidos mapuche.

La edad promedio de los pacientes fue de 64 años (+/- 12.23). El 72.4% (n=287) de los pacientes tenía antecedentes de hipertensión arterial, un 36.6% (n=145) tenía diabetes mellitus tipo 2, el 21.9% (n=87) dislipidemia, un 11.1% (n=44) presentó obesidad, y el 21.9% tuvo cardiopatía coronaria previa (n=87).

Con respecto a la revascularización previa se encuentra que la angioplastia coronaria tuvo un 10.34% (n=41) de los casos y la cirugía de revascularización miocárdica un 4.7% (n=19).

La forma de presentación IAM CSDST tuvo un 42.9% (n=170), la IAM SSDST un % 45.29 (n=182), y la angina inestable un 11% (n=44). El shock cardiogénico tuvo una probabilidad del 2.5% (n=10) de presentarse en la muestra analizada.

Descripción de la adherencia A terapia farmacológica

Tabla 5. Características sociodemográficas de la muestra de encuestados según tipo de adherencia

	Adherencia Alta Morisky 8 puntos		Adherencia Moderada Morisky 6-7 ptos		Adherencia Baja Morisky <5 ptos	
	n % o	Promedio	n % o	Promedio	n % o	Promedio
Edad	99	63.91	93	63.16	44	62.18
Mujer	35	35.4%	25	26.9%	10	22.7%
Empleo remunerado	34	34.3%	30	32.3%	15	34.1%
Población rural	25	25.2%	16	17,2%	17	38.63%
Número de apellidos Mapuche						
0 apellido	91	91.9%	89	95.7%	37	84.1%
1 apellido	3	3.0%	2	2.2%	4	9.1%
2 apellidos	5	5.1%	2	2.2%	3	6.8 %
Estado civil						
Casado	61	62.9%	60	69%	26	59.1%
Soltero	12	12.4%	9	10.3%	6	15.9%
Viudo	15	15.5%	9	10.6%	7	16.7%
Separado	8	8.2%	7	8%	4	9.1%
Conviviente civil	1	1%	2	2.3%	1	2.3%
Nivel educacional						
Analfabeto	4	4.0%	1	1.1%	1	2.3%
Básica incompleta o Completa	36	36.3%	22	36.5%	22	50%
Media Incompleta	13	13.1%	16	17.2%	12	27.3%
Media completa	30	30.1%	25	26.9%	5	11.7%
Superior	13	13.2%	17	18.3%	4	9.1%

Tabla 6. Características clínicas.

	Adherencia Alta Morisky 8 puntos		Adherencia Moderada Morisky 6-7 ptos		Adherencia Baja Morisky<5 ptos	
	n	%	n	%	n	%
Hipertensión	75	75.8%	63	67,7%	33	75%
DM tipo 2	33	33.3%	31	33.3%	14	31.8%
Dislipidemia	25	25.3%	22	23.7%	10	22.7%
Obesidad	13	13.1 %	9	9.7%	3	7.1%
Tabaquismo						
Previo a SCA	43	43.4%	40	43%	22	50%
Tabaquismo actual						
En los hace 6 meses	10	10.1%	10	10.8%	5	11.4%
En el último mes	5	13.5%	10	32.3%	5	13.5%
CC* previa	23	23.2 %	26	28%	8	18.2%
Revascularización previa						
Angioplastia	10	10.1%	13	14%	5	11.4%
Cirugía	4	4%	6	6.5%	2	4.5%
RM Ambas	2	2%	1	1.1%	0	0%
Presentación clínica						
IAM CSDST37	37.4%	37	39.8%	22	50%	IAM
SSDST	49	49.5%	49	52.7%	14	31.8%
Angina inestable	13	13.1%	7	7.5%	8	18.2%
Establecimiento de salud de control						
Hospital	50	50.5%	46	49.5%	19	43.9%
CESFAM	11	11.1%	12	12.9%	8	18.2%
Nodo	38	38.4%	35	37.6%	17	38.6%
Controles Mantiene control Pérdida	59	59.6%	57	61.3%	22	50%
seguimiento	40	40.4%	36	38.7%	22	50%
Recurrencia SCA	8	8.2%	9	9.7%	3	6.8%

CC: cardiopatía coronaria: IAM CSDST: Infarto agudo al miocardio con supradesnivel del segmento ST.:IAM SSDST: Infarto agudo al miocardio sin supradesnivel del segmento ST. CESFAM:Centros de Salud Familiar: SCA: Síndrome coronario agudo.

(Tabla 3). Del total de la muestra, se obtuvieron 236 encuestas telefónicas, de los pacientes encuestados solo un 41,94% (99 pacientes) reportaba adherencia alta, un 39,4% (93 pacientes) adherencia moderada y un 18,6% (44 pacientes) adherencia baja. Terapia no farmacológica (Tabla 4). De los pacientes encuestados un 66.1% (n=156) reporta adherir a la dieta que le indico su médico o nutricionista, de los 118 pacientes con antecedente de tabaquismo previo al SCA un 21,1% reporta haber fumado en los últimos 6 meses y un 15% haber fumado durante el último mes. Con respecto al sedentarismo, un 55,9% (n=132) reportaron ser sedentarios o no adherir al ejercicio físico indicado por su médico.

Análisis exploratorio

Cruce de Características sociodemográficas con la adherencia: Los pacientes con adherencia baja pertenecieron mayormente a sectores rurales, tenían menor nivel educacional, perteneciendo a este grupo con mayor frecuencia los pacientes con 1 o 2 apellidos mapuche. No hubo diferencias significativas para las variables; edad, sexo, estado civil o el empleo remunerado en los 3 grupos.

Cruce de Características clínicas con la adherencia:

Figura 1. Biplot análisis de correspondencia "Lugar de residencia", "Establecimiento de salud de control" y adherencia de pacientes encuestados.

Las modalidades de la variable "Lugar de residencia" corresponden a: "Urbano" y "Rural", las modalidades para la variable "Adherencia" son: "Adherencia alta", "Adherencia moderada", "Adherencia baja" y las modalidades para "Establecimiento de salud de control" son: "Hospital regional de Temuco", "CESFAM", "Hospital Nodo". En la figura se visualizan las dos primeras dimensiones del Análisis de correspondencia múltiple de la tabla de contingencia correspondiente al cruce de las variables "Establecimiento de salud de control" "Adherencia "y "Lugar de residencia". El gráfico sugiere, en su primer eje (con una inercia de 79.53%), que los pacientes que viven en sectores urbanos consultarían en CESFAM y en Hospital Regional de Temuco y tendrían adherencias altas y moderadas. Mientras que los pacientes que viven en sectores rurales sus consultas las hacen en Hospitales Nodo y sus adherencias son bajas.

En comparación con los pacientes con alta adherencia, aquellos con baja adherencia a la medicación eran más a menudo fumadores y no tenían antecedentes de eventos cardiovasculares previos, con peor adherencia a los controles médicos, pese a las tendencias descritas estas cifras no alcanzaron la significancia estadística en la regresión ordinal. No hubo diferencias significativas en el resto de las variables clínicas estudiadas entre las que se incluyen la hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, obesidad y la forma de presentación del evento.

Análisis Multivariado

Como la tendencia se mantenía en todas las variables se realizó un análisis de regresión ordinal para la variable "Adherencia", que representaba el total de puntos categorizados del instrumento utilizado, buscando la asociación con respecto a todas las variables del estudio. Encontrándose los valores $p<0,05$ en nivel educacional, establecimiento de salud de control, sector de residencia (urbano/rural) y número de apellidos mapuche. Para visualizar mejor las tendencias se analizaron los análisis de correspondencias visualizados en las Figuras 1, 2 y 3.

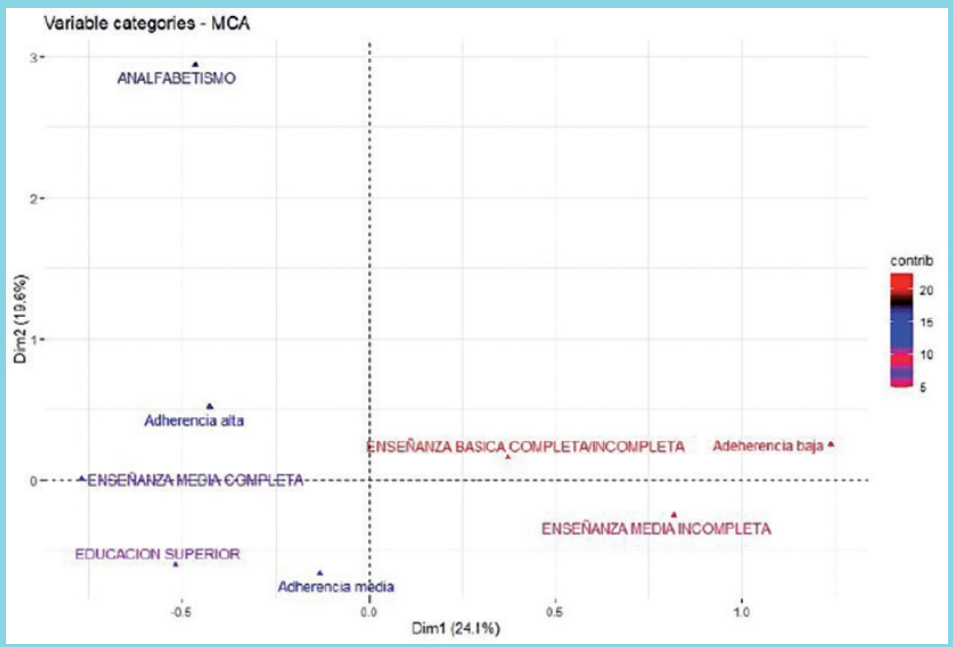
Conclusiones:

Los pacientes adultos que tuvieron síndrome coronario agudo ingresados al Hospital Hernán Henríquez Aravena durante el año 2018, tuvieron un 58% de adherencia subóptima a tratamiento farmacológico de prevención secundaria en el mediano plazo de seguimiento.

El análisis exploratorio mediante regresión logística y análisis de correspondencias de las variables estudiadas relacionaron a factores sociodemográficos y no a los factores clínicos con la falta de adherencia.

Por otro lado, la investigación de adherencia a la terapia no farmacológica deja en evidencia que solo un tercio de los pacientes encuestados cumple con la dieta o régimen indicado por el prestador de salud.

Figura 2. Biplot análisis de correspondencia nivel educacional y adherencia de los pacientes encuestados.



Se presenta el Biplot obtenido al realizar el Análisis de correspondencia simple de las variables "Nivel educacional" y "Adherencia". Las modalidades para la variable adherencia son: "Adherencia alta", "Adherencia moderada", "Adherencia baja" y las modalidades para "Educación" son: "Analfabetismo", "Enseñanza Básica Incompleta/completa", "Enseñanza Media Incompleta", "Enseñanza Media completa" y "Educación superior".
En la figura se visualizan las dos primeras dimensiones del Análisis de correspondencia múltiple de la tabla de contingencia correspondiente al cruce de las variables "Educación" y "Adherencia". En el gráfico se visualiza, en su primer eje (con una inercia de 88%), que los pacientes que tuvieron una Educación Media Completa y Educación Superior tienen Adherencias Altas y Moderadas, mientras que los que cursaron la Enseñanza Básica (Completa e Incompleta) y la Media Incompleta tendrían adherencias bajas.

Discusión:

Nuestro estudio logró identificar 494 pacientes que se presentaron con diagnóstico de SCA durante un año, comparamos este valor con un estudio realizado en nuestro centro durante el año 2005 donde se ingresaron 128 pacientes, reflejando que esta patología continua en aumento pese a las medidas de prevención primaria y secundaria implementadas, además de su ingreso al AUGE desde el año 2004. En el análisis descriptivo la edad promedio es idéntica a la reportada en otras series, predominando el sexo masculino en proporción 2.2:1 comparable a otros registro locales y nacionales donde esta relación es aún mayor[13]. Dado la importancia de la población Mapuche en la Región de la Araucanía es que describimos a los pacientes con 1 o 2 apellidos mapuche alcanzando un 9.7% de la población en estudio similar al 13% descrito en el estudio citado previamente.

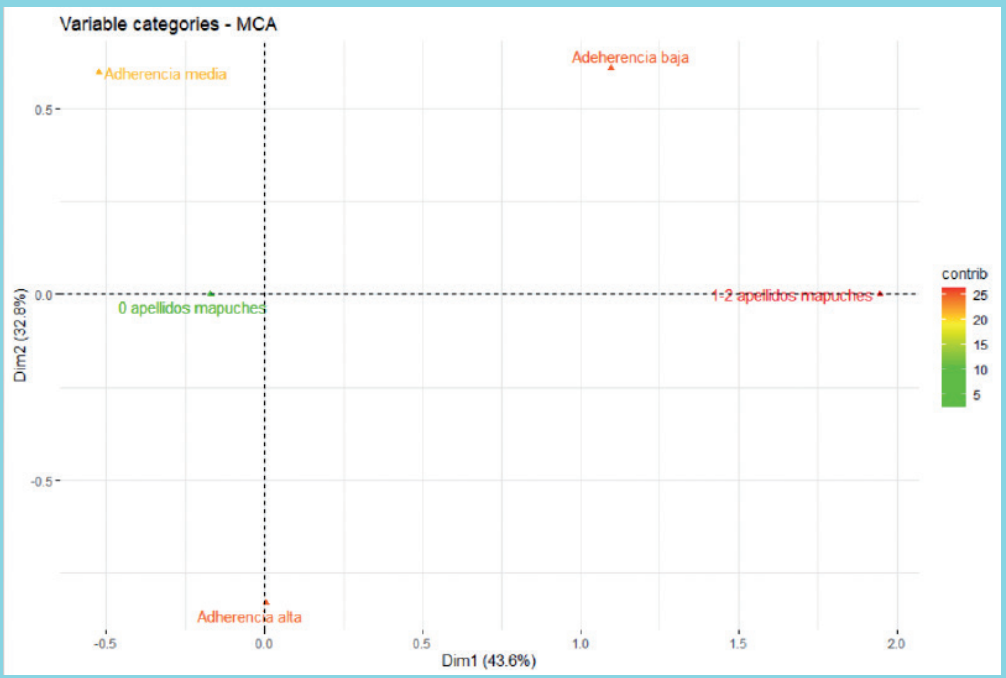
Considerando que las terapias de prevención secundaria acompañan a los pacientes durante toda su vida, es importante que tengamos en consideración que gran parte de los pacientes abandonan sus terapias en el corto o mediano plazo de haber tenido un evento coronario agudo que los llevó a una hospitalización y estudio coronario.

La tasa de abandono a la medicación de la población estudiada es incluso mayor que la reportada en otros estudios internacionales, donde alcanza a un tercio de los pacientes que ha sufrido un evento coronario a 24 meses de seguimiento[6].

En nuestro estudio, la adherencia a la medicación fue auto informada utilizando el cuesionatiocuestionario MMAS-8, método que puede subestimar la verdadera adherencia dado el sesgo de recuerdo.

Es de notar en los resultados obtenidos del análisis exploratorio, que las variables sociodemográficas como la ruralidad y la baja escolaridad se asociaran con adherencia terapéutica baja, es tal vez este punto el que explica porque nuestros sujetos de estudios tienen menor adherencia a la reportada en estudios internacionales, dado las ca-

Figura 3. Biplot Análisis de correspondencia "Número de apellidos mapuche" y Adherencia de pacientes encuestados.



Se presenta el Biplot obtenido al realizar el Análisis de correspondencia simple de las variables "Número de apellidos Mapuche" y "Adherencia". Las modalidades para la variable Adherencia son: "Adherencia alta", "Adherencia moderada", "Adherencia baja" y las modalidades para "Número de apellidos mapuche" son "No tiene apellidos mapuches", "Tiene uno o dos apellidos mapuche".
En la figura se observan las dos primeras dimensiones del Análisis de correspondencia múltiple de la tabla de contingencia correspondiente al cruce de las variables "Numero de Apellidos Mapuche" y "Adherencia ". El gráfico describe en su primer eje (con una inercia de 78%), que los pacientes sin apellidos mapuches tienen adherencias altas y medias, mientras que quienes posean 1 y/o 2 apellidos mapuche tienen adherencias baj

racterísticas de la población de la región de la Araucanía, que reporta altos índices de pobreza (8 puntos más altos sobre el promedio nacional, alcanzando a un 28,5% de la población), baja escolaridad (promedio de 10,2 años versus 11,2 años promedio nacional) y alta ruralidad (29.1% en comparación al 12,2% del promedio nacional)[14].

Dado el modelo de trabajo de investigación desarrollado no es posible extrapolar estos resultados a toda la población de las mismas características a la del estudio, atendida en el Hospital Hernán Henríquez Aravena, de Temuco, pero creemos que marca un precedente para realizar estudios que logren dilucidar los resultados expuestos.

Pese a lo anteriormente mencionado, este estudio confirma el desafío continuo de los sistemas de atención de salud y de los médicos por mejorar en otorgar un manejo óptimo de los pacientes posterior a un síndrome coronario agudo.

Nuestro estudio tiene limitaciones:

Los datos se recolectaron mediante una revisión de fichas clínicas por lo que la veracidad de la información depende del buen registro médico. La variable obesidad no es representativa de la muestra en cuestión, lo que representa un problema generalizado de no considerar la obesidad como una enfermedad o subestimarla como factor de riesgo para otras enfermedades.

En segundo lugar, la población entrevistada debía cumplir la condición de tener acceso a teléfono del total de pacientes incluidos en el estudio (N=396), 82 pacientes no se lograron contactar lo que equivale a un 20% de la población que se incluye dentro de los sesgos de selección del estudio, y pese que las características de este grupo es similar a la estudiada, el hecho de no ser localizables por esta vía dificultará en el futuro las citas a control médico y las atenciones de salud en forma remota o virtual que se efectúan actualmente en situación de la pandemia mundial por COVID-19, por lo que esta población tendrá acceso deficiente a los servicios de salud.

Referencias:

1. WORLD HEALTH STATISTICS 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Internet]. [cited 2021 Jun 14]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240005105

2. Departamento de Estadísticas e Información de Salud DEIS, MINISTERIO DE SALUD. NDICADORES BÁSICOS DE SALUD CHILE 2017 [Internet]. [cited 2021 Jun 14]. Available from: https://repositoriodeis.minsal.cl/Deis/indicadores/IBS%202017.pdf

3. OROZCO D, CARRATALÁ C, GIL V. Mejorar la adherencia: Una de las acciones más eficientes para aumentar la supervivencia de los pacientes en prevención secundaria. Revista Española de Cardiología Suplementos. 2015;15:12–8.

4. WALD NJ, LAW MR. Papers A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. British Medical Journal. 2003 Jun 28;326:1419–23.

5. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Ginebra: 2004.

6. NADERI S, BESTWICK J, WALD D. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: Meta- analysis on 376,162 patients. American Journal of Medicine. 2012;125(9):882-887.e1.

7. MORISKY D, ANG A, KROUSEL-WOOD M, WARD H. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. Journal of Clinical Hypertension. 2008 May;10(5):348–54.

8. VALENCIA F, MENDOZA S, LUENGO L. Evaluación de la escala Morisky de adherencia a la medicación (MMAS-8) en adultos mayores de un centro de atención primaria en Chile. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. 2017 Apr 1;34(2):245–9.

9. PAGÈS N, VALVERDE M. Métodos para medir la adherencia terapeútica. Ars Pharmaceutica (Internet). 2018 Sep 14;59(3).

10. NAVARRO MANOTAS E, VERBEL CASTELLAR A, ROBLES GARCÍA D, HURTADO IBARRA K. Regresión Logística Ordinal Aplicada a la Identificación de Factores de Riesgo para Cáncer de Cuello Uterino. INGENIARE. 2014;(17).

11. SCOPPETTA O, PÉREZ A, LANZIANO C. Perfiles asociados al consumo de alcohol de adolescentes escolarizados mediante análisis de correspondencias múltiples. Acta Colombiana de Psicología [Internet]. 2011 May 21;14(1):139–46.

12. ESPINÀS J, DOLORS M, BORRÀS J, SÁNCHEZ V. Estado de salud, utilización de servicios sanitarios y morbilidad declarada: aplicación del análisis de correspondencias. Revista Española de Salud Pública. 1995 Mar;69(2):195–205.

13. JIMÉNEZ O, FERNÁNDEZ M, STOCKINS B. Infarto agudo del miocardio. Perfil epidemiológico de los pacientes en protocolo AUGE del Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco. Rev Estud Med Sur [Internet]. 5 de diciembre de 2006 [citado 2 de agosto de 2021];2(2):53-60. Disponible en: http://rems.ufro.cl/index.php/rems/article/view/62

14. MINISTERIO DE DESARROLLO SOCIAL Y FAMILIA EN BASE A DATOS DE ENCUESTA CASEN 2017. Perfil sociodemográfico Región de La Araucanía [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/storage/docs/fichas- regionales/2017/region_araucania.pdf

Pericarditis purulenta por Mycobacterium Tuberculosis y Streptococcus Pneumoniae. Revisión del tema, a propósito de un caso.

Vicente Merino[1], Rodrigo Pavéz[2].

1. Cardiólogo
2. Emergenciólogo.

Unidad de Cuidados Intensivos.
Hospital de Urgencia Asistencia Pública, Santiago de Chile.

Recibido el 7 de junio 2022 / Aceptado el 17 de junio 2022

Rev Chil Cardiol 2022; 41: 180-185

La pericarditis purulenta es una patología poco frecuente pero que conlleva alta mortalidad. En la era pre antibióticos, se observaba en pacientes con neumonía complicada y las cocáceas gram positivas eran los gérmenes frecuentemente involucrados. Por otro lado, la pericarditis tuberculosa representa el 1% del total de casos de tuberculosis, aunque es frecuente zonas endémicas, principalmente asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Presentamos el caso de un paciente de 19 años, en situación calle, infectado con VIH, con diagnóstico de pericarditis purulenta, donde se demostró la co-infección de Mycobacterium tuberculosis y Streptecoccus pneumoniae en el pericardio. La pericarditis purulenta polimicrobiana es poco frecuente y la co-infección por los gérmenes mencionados es anecdótica. A pesar del tratamiento antimicrobiano, el aseo quirúrgico, los esteroides y la fibrinolisis intrapericárdica, esta patología tiene un pronóstico ominoso, en parte, debido a la condición basal de los enfermos que la padecen.

Palabras clave: pericarditis, purulenta; pericarditis, tuberculosa; virus de la inmunodeficiencia humana.

Correspondencia:
Vicente Merino G.
vmerinog@gmail.com.

Purulent pericarditis due to mycobacterium tuberculosis and streptococcus pneumoniae. Case report and review.

Purulent pericarditis is a rare disease with a high mortality rate. In the pre-antibiotic era it was observed as a complication in patients with pneumonia. Gram-positive coccaceae were the most commonly implicated bacteria. Tuberculous pericarditis represents 1% of all tuberculosis (TBC) cases, although it is common in endemic areas, associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection.

We present the case of a 19-year-old homeless, admitted with HIV and malnutrition, diagnosed with purulent pericarditis. Mycobacterium tuberculosis and Streptococcus pneumoniae were found as a cause of purulent pericarditis. Polymicrobial purulent pericarditis is a rare condition and co-infection with the bacteria previously mentioned is merely anecdotal. Despite antimicrobial treatment, surgical management, steroids, and intrapericardial fibrinolysis, this pathology has an ominous prognosis, due in part to the pre-existing condition of these patients.

Keywords: purulent pericarditis, tuberculosis pericarditis, human immunodeficiency virus.

Introducción:

La pericarditis purulenta (PP) es una patología poco frecuente, encontrándose en menos del 1% del total de pericarditis, pero conlleva mortalidad entre 40-75%[1,2]. En la era pre-antibióticos, se asociaba principalmente a la invasión por contigüidad desde un cuadro de neumonía complicada con derrame para-neumónico. Generalmente, era provocada por cocáceas gram positivas como Streptococcus pneumoniae y Staphylococcus aureus. Sin embargo, con la introducción masiva de antimicrobianos durante la segunda mitad del siglo XX, se ha ido diagnosticando cada vez más frecuentemente en el contexto de intervenciones, como cardiocirugía, implante de dispositivos (ej: marcapasos), trauma, en pacientes inmunosuprimidos y en pacientes críticos que presentan diseminación hematógena de patógenos[3].

Por otro lado, la tuberculosis (TBC) es una enfermedad primaria pulmonar, que potencialmente puede afectar cualquier órgano del cuerpo humano. Es causada por miembros del Mycobacterium tuberculosis complex, una patología frecuente en el mundo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud[4], un tercio de la población del planeta es portadora de TBC, desarrollando síntomas solo el 10% de los infectados. En el mundo cada año, cerca de 10 millones de personas contraen el germen y 1.5 millones de personas fallecen por esta causa. La TBC está dentro de las primeras 10 causas de mortalidad en países de bajos ingresos económicos y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) causado por el virus de la inmnunodeficiencia humana (VIH) es uno de los principales factores de riesgo. Los pacientes infectados por VIH tienen 9-16 veces más riesgo de enfermar por TBC[4, 5]. La afectación pericárdica por tuberculosis se da en el 1% de los casos, con una mortalidad cercana a 40%. Puede presentarse como diversos síndromes: pericarditis aguda, miopericarditis, derrame pericárdico, pericarditis constrictiva o pericarditis efuso-constrictiva. En zonas endémicas, la TBC provoca cerca de la mitad de los casos de pericarditis constrictiva. En los pacientes con VIH que desarrollan pericarditis, 85% de ellos presentan TBC como etiología[5].

La pericarditis polimicrobiana es un cuadro de muy baja incidencia. Está descrita en relación a procedimientos quirúrgicos abdominales complicados, neoplasias del tracto digestivo, diabetes mellitus e infección por VIH. Se han aislado bacilos gram negativos y anaerobios en el líquido pericárdico de enfermos con fístulas pericardio-digestivas[6]. La asociación entre pericarditis purulenta y tuberculosis pericárdica es anecdótica.

Caso clínico:

Paciente masculino de 19 años, chileno, en situación calle. Como antecedente relevante era consumidor habitual de alcohol y pasta base de cocaína. Había sido diagnosticado con VIH hacía 2 años. No seguía controles médicos regulares ni recibía fármacos. El año anterior al ingreso fue diagnosticado con tuberculosis pulmonar, requiriendo hospitalización en sala básica en 2 oportunidades. En ambas ocasiones, el paciente se fugó del hospital sin consentimiento médico.

Fue llevado al servicio de urgencia de nuestro centro con un cuadro de 1 semana de fiebre y disnea progresiva. Ingresa febril y en shock, en un estado severo de

Figura 1: Tomografía axial computada de tórax tomada al ingreso.

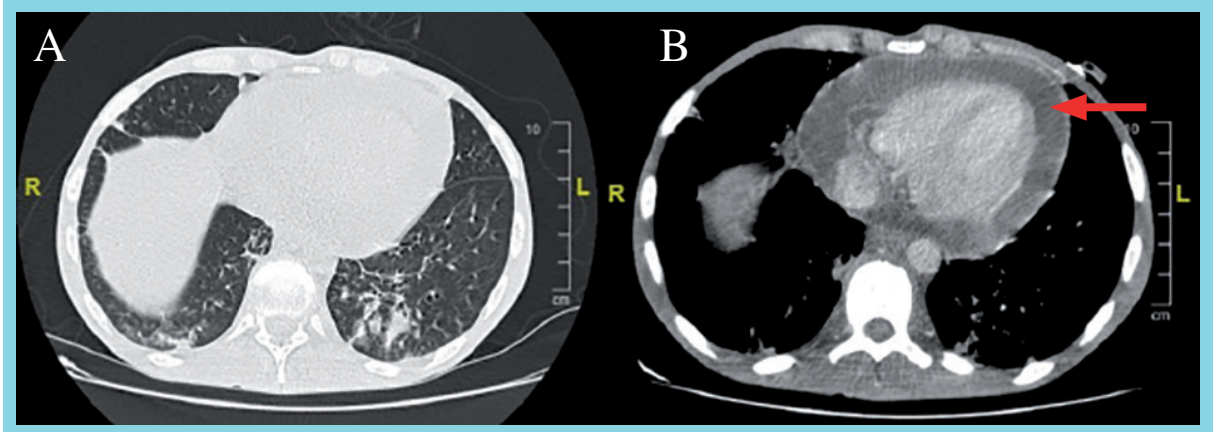


Figura 1: Tomografía axial computada de tórax tomada al ingreso A: ventana pulmonar, donde se observan algunos infiltrados en "árbol en brote", sugerente de tuberculosis. B: ventana mediastínica contrastada, la flecha roja indica el derrame pericárdico severo.

Tabla 1: Exámenes de sangre al ingreso			
Examen	Resultado (valor normal)	Examen	Resultado (valor normal)
Hematocrito	38 %	Sodio	128 mEq/L
Hemoglobina	13.2 g/dL	Potasio	4.1 mEq/L
Leucocitos	14.500/mm3	Cloro	85 mEq/L
Neutrófilos	77 %	Lactato deshidrogenasa	608 U/L
Baciliformes	16 %	Bilirrubina total	1.2 mg/dL
Linfocitos	1 %	Fosfatasas alcalinas	103 UI/L
Plaquetas	194.000/mm3	Aspartato aminotransferasa	286 UI/L
Proteína C reactiva	24 mg/dL (<0.5)	Alanina aminotransferasa	453 UI/L
Ácido láctico	3.5 mmol/L (<2.2)	PH arterial	7.27
Glucosa	130 mg/dL	pO2 arterial	81 mmHg (PAFI 200)
Nitrógeno ureico	38 mg/dL	pCO2 arterial	46 mmHg
Creatinina	1.0 mg/dL	Bicarbonato arterial	21 mmol/L
Albúmina	2.0 g/dL	Exceso de base arterial	-5

PAFI: presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno.

desnutrición. No se describe la presencia de pulso paradójico al ingreso. En la Tabla 1 se describen los exámenes al ingreso.

Evolucionó en shock progresivo e insuficiencia respiratoria aguda, requiriendo intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica invasiva, a las pocas horas de haber sido ingresado. Se realizó una tomografía axial computada de tórax (Figura 1) que informó severo derrame pericárdico, infiltrados parenquimatosos e imágenes de "árbol en brote", no pudiendo descartarse tuberculosis pulmonar. Debido a estos hallazgos y a la evolución del paciente, se decidió realizar en la urgencia una pericardiocentesis diagnóstica y evacuadora. Se llevó a cabo sin incidentes, por abordaje subxifoideo, extrayendo 150 ml de líquido turbio y dejándose un catéter de 5 Fr como drenaje. El análisis citoquímico del líquido se detalla en la Tabla 2, encontrándose regular cantidad de cocáceas gram (+) en diplo. Ante estos hallazgos, se inició terapia antibiótica empírica con ampicilina/sulbactam 3 gr c/6 hrs por vía endovenosa.

Tabla 2: examen citoquímico del líquido pericárdico	
Análisis	Resultado
Aspecto	Turbio
Color	Amarillo pálido
Recuento de eritrocitos	330 cel/ml
Recuento de células nucleadas	14.850 cel/ml
Polimorfonucleares	82 %
Glucosa	< 2 mg/dL
Proteínas	1.8 gr/dL
Albúmina	0.7 gr/dL

Se ingresó a la unidad de cuidados intensivos para continuar manejo. Requirió noradrenalina hasta 0.1 µg/k/min para lograr una presión arterial media (PAM) de 65 mmHg. Se mantuvo bajo terapia sedo-analgésica con midazolam y fentanilo en infusión continua, en ventilación mecánica invasiva. La carga viral de VIH en sangre fue de 16.600 copias/ml (log 4.2) y el recuento diferencial de linfocitos totales absolutos fue menor al límite de cuantificación, por lo que no se pudo realizar de forma fidedigna el recuento de linfocitos CD4+. Por los antecedentes y hallazgos se efectuó un estudio de tuberculosis en aspirado traqueal, resultando positiva la reacción en cadena de polimerasa (PCR - GeneXpert®), iniciándose terapia anti tuberculosa según esquema recomendado por el Ministerio de Salud de Chile (isoniacida 400 mg/día, rifampicina 600 mg/día, pirazinamida 1500 mg/día, etambutol 1200 mg/día). El cultivo del líquido pericárdico fue positivo para Streptococcus pneumoniae sensible a penicilina (concentración mínima inhibitoria - CIM de 0.016 µg/mL). Se ajustó el tratamiento antibiótico a ceftriaxona 2 g/día y vancomicina (carga con 25 mg/kg y mantención 1 g c/12 hrs) por vía endovenosa. Se logró estabilizar al paciente desde el punto de vista hemodinámico, y se suspendieron los vasopresores.

Al cuarto día de hospitalización, se realizó una videotoracoscopía derecha, describiéndose el pulmón adherido, requiriendo liberación digital inicial. Por esta vía, se llevó a cabo una ventana pericárdica amplia, con salida

Figura 2: Ecocardiograma transtorácico por ventana subxifoidea, previo y posterior a la fibrinolisis intrapericárdica.

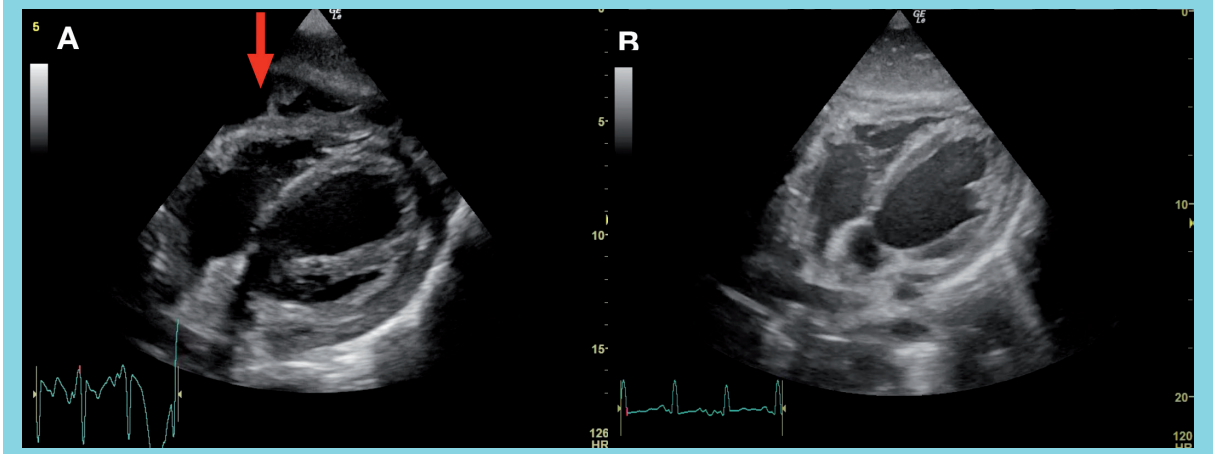


Figura 2: Ecocardiograma transtorácico por ventana subxifoidea, previo y posterior a la fibrinolisis intrapericárdica A: ventana subxifoidea en 4 cámaras al final del diástole, 48 horas posterior a la realización de la ventana pericárdica. Se observa la presencia de un derrame pericárdico, con elementos móviles y adherencias. B: muestra la misma ventana en fin de diástole, realizada el mismo día, inmediatamente posterior a la realización de la fibrinolisis pericárdica. Se observa una significativa reducción del derrame pericárdico.

de líquido escaso y abundante peel. Se realizó decorticación exhaustiva, aseo quirúrgico del pericardio y se tomaron muestras de tejido para estudio. Se instaló un drenaje pleural derecho y se mantuvo el drenaje pericárdico subxifoideo instalado previamente. La baciloscopía del tejido pericárdico fue negativa, pero el cultivo de Koch, informado en diferido, fue positivo para 10 colonias de Mycobacterium tuberculosis. Se adicionaron corticoides sistémicos a la terapia.

El paciente evolucionó de manera irregular volviendo a requerir la administración de drogas vasoactivas y evolucionando con insuficiencia renal aguda no oligúrica. A las 48 horas post cirugía, se realizó un ecocardiograma transtorácico, encontrándose un derrame pericárdico severo, heterogéneo, con abundantes elementos móviles y adherencias en el espacio pericárdico. El drenaje pericárdico tenía un mínimo débito seropurulento. Ante estos hallazgos y considerando la evolución tórpida del enfermo, se realizó fibrinolisis intrapericárdica de la siguiente manera: 1) a través del drenaje pericárdico se instilaron 30 mg de activador del plasminógeno tisular recombinante (r-TPA - Alteplase®) diluidos en 100 cc de solución salina al 0.9% bajo monitoreo hemodinámico continuo; 2) se clampeó el drenaje durante 2 horas y 3) se liberó el clamp del drenaje, dejándose a caída libre hacia un recolector. Se recuperaron en total 200 cc de líquido seropurulento. Las imágenes ecocardiográficas previas y posteriores al procedimiento se muestran en la Figura 3.

Durante los días siguientes, tuvo una buena evolución, logrando suspender nuevamente los vasoactivos y mejorando su función renal. El día 11 de hospitalización, presentó un nuevo episodio de shock séptico. Se tomaron cultivos y se escaló de forma empírica la terapia antibiótica a vancomicina, meropenem y amikacina, manteniéndose los fármacos antituberculosos. En los hemocultivos, se aisló Cándida spp y Klebsiella pneumoniae (KPN) productora de carbapenemasa (KPC). Se adicionó fluconazol endovenoso. El paciente presentó un deterioro progresivo, con falla orgánica múltiple en los días siguientes, falleciendo al día 13 de hospitalización con los diagnósticos de shock séptico, candidemia y bacteremia por KPN KPC, pericarditis purulenta polimicrobiana por TBC y Streptococcus pneumoniae.

Discusión:

La pericarditis purulenta es una patología de baja incidencia pero de alta mortalidad. En la era de los antibióticos, la patogénesis por contigüidad desde un foco de neumonía complicada es poco frecuente, describiéndose en el 25% de los casos 7. El Streptococcus pneumoniae es el patógeno más frecuente en estos pacientes. La coinfección bacteriana del pericardio, asociada a la tuberculosis pericárdica es anecdótica. Solo encontramos 1 caso reportado en la literatura en que se haya demostrado Streptococcus pneumoniae y Mycobacterium tuberculosis como agentes infecciosos del pericardio8. En este caso previamente reportado en Sudáfrica, el paciente debutó con neumonia

por TBC, asociado a taponamiento cardíaco. Al igual que en nuestro caso, se demostró Streptococcus pneumoniae y Mycobacterium tuberculosis en los estudios del líquido pericárdico. Este paciente logró ser dado de alta con terapia antibiótica y anti TBC. En nuestro caso, la condición basal del enfermo, en situación calle y desnutrición, fue un determinante fundamental en la evolución tórpida y el desenlace fatal, que no fue relacionado directamente con su causa de ingreso, pero si, en parte, con su condición de inmunosupresión. La pericarditis tuberculosa es una patología frecuente y la principal causa de taponamiento cardíaco en zonas endémicas. Si bien nuestro país no es considerado una región endémica, los casos de tuberculosis se ven frecuentemente en personas pertenecientes a grupos de riesgo, tales como los privados de libertad, los enfermos con VIH y las personas en situación de calle. Con el fin de otorgar un tratamiento oportuno, en pacientes con VIH y derrame pericárdico resulta imprescindible descartar TBC y ante la presencia de taponamiento, obliga a sospechar sobreinfección bacteriana.

Referencias:

1. ASED, S et al. Idiopathic hemodynamically unstable polymicrobial purulent pericarditis: a rare case presentation. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2020 Jul 23;1(5):744-746

2. AGUSTIN P, et al. Clinical review: intrapericardial fibrinolysis in management of purulent pericarditis. Crit Care. 2011; 15(2):220

3. SAWAYA F, et al. Cardiac tamponade caused by polymicrobial gram-negative organisms. Inter Journ Infec Dis (2009) 13, e483—e484

4. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

5. LÓPEZ-LÓPEZ J, et al. Tuberculosis and the heart. J Am Heart Assoc. 2021;10:e019435.

6. LEE S, et al. Polymicrobial Purulent Pericarditis Probably caused by a Broncho-Lymph Node-Pericardial Fistula in a Patient with Tuberculous Lymphadenitis. Infect Chemother. 2015 Dec;47(4):261-267

7. RUBIN RH, MOELLERING RC JR. Clinical, microbiologic and therapeutic aspects of purulent pericarditis. Am J Med. 1975;59(1):68

8. LOUW A, TIKLY M. Purulent pericarditis due to co-infection with Streptococcus pneumoniae and Mycobacterium tuberculosisin a patient with features of advanced HIV infection. BMC Infectious Diseases 2007, 7:12

Entrecruzamiento ("criscross") de ramas pulmonares: una disposición inhabitual

Laura Meza[1], Paulina Agurto[1], Miguel O'Ryan[1-2-3], Patricia Álvarez.[1-2-3]

1.Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Roberto del Río.
2.Departamento de Pediatría y Cirugía infantil, Campus Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
3.Servicio de Pediatría Clínica Alemana de Santiago, Chile.

Este artículo y sus autores declaran no tener conflictos de interés y no hay financiamiento involucrado.

Recibido el 2 de agosto 2022 / Aceptado el 15 de agosto 2022

Rev Chil Cardiol 2022; 41: 186-189

Se presentan dos casos clínicos de "criscross" de ramas pulmonares, una forma infrecuente de malformación del origen de estas arterias desde lados opuestos del tronco pulmonar y cuyos trayectos se cruzan en su camino hacia sus respectivos pulmones. De manera aislada es una condición benigna, sin consecuencias hemodinámicas y de buen pronóstico.

Palabras clave: Entrecruzamiento de arterias pulmonares; cardiopatía, congénita.

Crossed pulmonary arteries

Two clinical cases of "crisscrossed" pulmonary arteries are presented. This is an unusual malformation in which arteries from opposite sides of the pulmonary trunk cross along their course towards their respective lungs. Usually, it is a benign condition when found as an isolated malformation, with no hemodynamic consequences and good prognosis.

Palabras claves: Criscrossed pulmonary arteries; congenital heart disease.

Correspondencia:
Laura Meza.
laura.meza.penafiel@gmail.com

Introducción:

El "crisscross" o mal posición en cruz de las arterias pulmonares es una anomalía congénita del nacimiento de las ramas desde el tronco de la arteria pulmonar (TAP).

Corresponde a una de las dos formas descritas de mal posición de las ramas pulmonares, con o sin cruce[1]. Dentro de las formas cruzadas puede verse la rama izquierda por sobre la derecha (la más frecuente) o la derecha sobre la izquierda.

Fue descrita por primera vez en 1966 por Jue et al[2] y, en la más reciente recopilación bibliográfica realizada por Agarwal[3] se describen 100 casos a nivel mundial. Su origen embriológico se desconoce, pero se ha propuesto como un déficit en la partición del tronco arterioso con una rotación anti horaria de las ramas pulmonares[4], de esta manera se sitúan en un plano diferente; la rama pulmonar izquierda (RPI) se origina desde la cara lateral derecha del TAP y se cruza en su recorrido hacia el pulmón izquierdo y, en el caso de la rama pulmonar derecha (RPD) ocurre lo contrario. En sí misma no constituye una entidad patológica, pero su importancia radica en la elevada asociación con otras cardiopatías congénitas (CC) y síndromes genéticos. A continuación, describimos 2 casos clínicos de reciente diagnóstico en nuestro centro.

Casos clínicos:

Paciente 1:

Recién nacida de término (RNT), sin diagnóstico antenatal de cardiopatía congénita. Derivada a nuestro centro a los 3 días de vida para estudio de soplo cardíaco. En el examen físico no se observaron dismorfias, la paciente estaba en buenas condiciones, rosada y eutrófica. La frecuencia cardíaca (FC) era 110 lpm, y la presión arterial (PA) 90/54 mmHg, la frecuencia respiratoria (FR) 30 rpm y la saturación arterial 98%. A la auscultación cardíaca presentaba un soplo holosistólico 2-3/6 paraesternal bajo.

La radiografía de tórax y el electrocardiograma eran normales. El ecocardiograma Doppler color revelaba un defecto interventricular perimembranoso de 3 x 2.5 mm. con shunt de izquierda a derecha y gradiente peak transventricular de 66 mmHg. En el eje paraesternal corto (Figuras 1 y 2), se visualiza la emergencia en cruz de ambas ramas pulmonares desde el TAP.

Figura 1: Ecocardiografía 2D – Doppler color, eje paraesternal corto. La RPD se origina a la izquierda del TAP y cruza hacia el pulmón derecho. Se muestra su trayecto hacia su respectivo pulmón sin sitios de estenosis.

Paciente 2:

RNT con diagnóstico antenatal de coartación aórtica y hernia diafragmática izquierda. Derivada a nuestro centro para confirmación y manejo de sus patologías. Presentaba un peso adecuado, sin dismorfias. La FC era 128 lpm, la PA en brazo derecho 98/45 mmHg y en la pierna derecha 70/40 mmHg, la FR 35 rpm y la saturación 97%. Se auscultaba un soplo sistólico 2-3/6 infraclavicular izquierdo.

Figura 1: Ecocardiografía 2D – Doppler color, eje paraesternal corto. La RPD se origina a la izquierda del TAP y cruza hacia el pulmón derecho. Se muestra su trayecto hacia su respectivo pulmón sin sitios de estenosis.

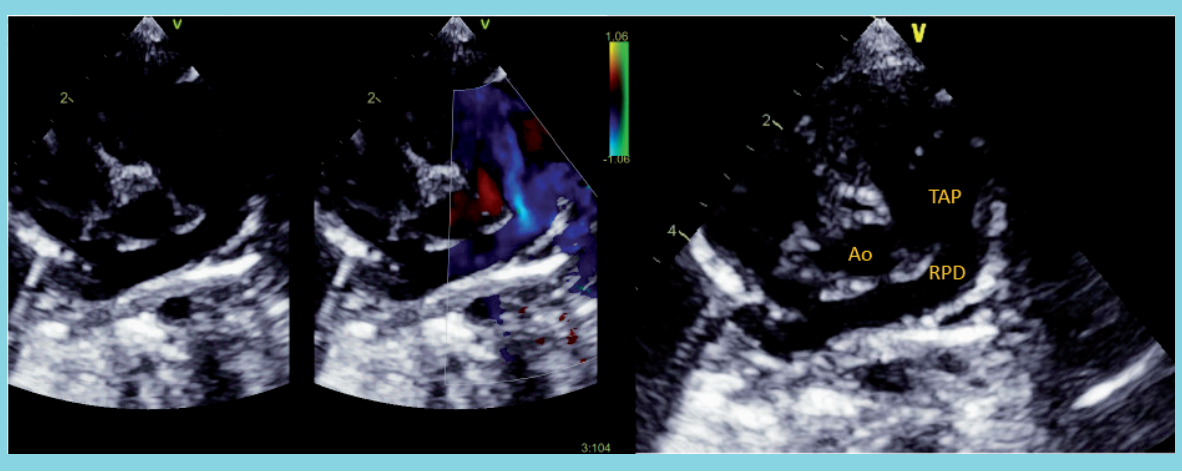
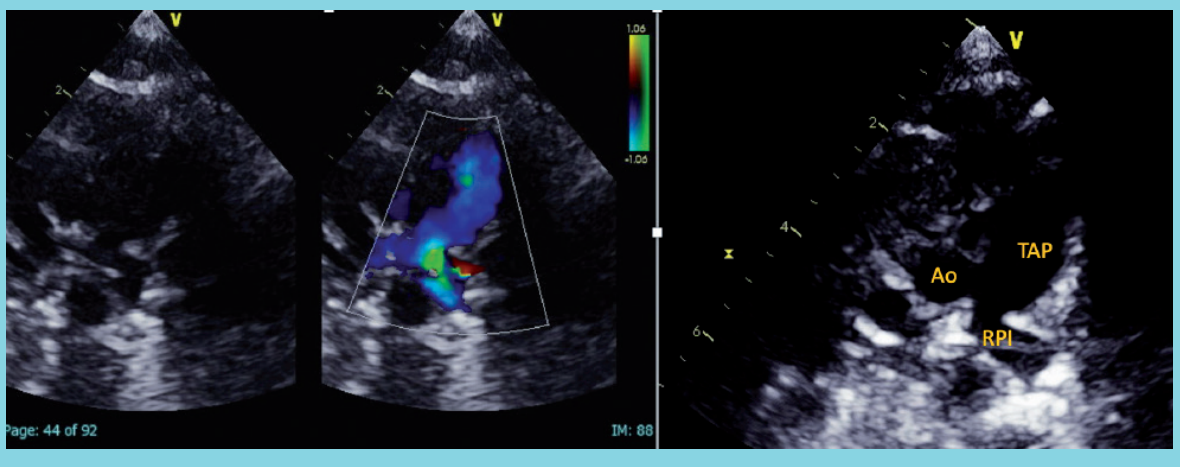


Figura 2: Ecocardiografía 2D – Doppler color, eje paraesternal corto. La RPI se origina a la derecha del TAP, es de tamaño normal y cruza por sobre la RPD en su trayecto hacia el pulmón izquierdo. Al Doppler color presenta turbulencia con velocidad de flujo máximo 2,7 m/s y gradiente peak de 30 mmHg.



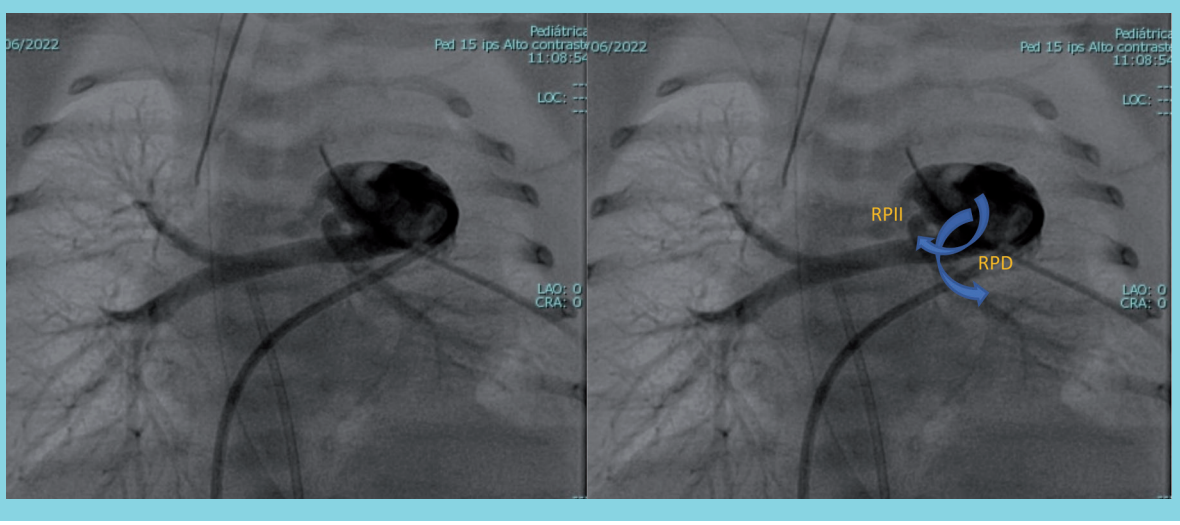
En ecocardiografía dopplercolor se confirma coartación aórtica yuxtaductal más 2 comunicaciones interventriculares musculares contiguas y hallazgo de "crisscross" de ramas pulmonares. El cateterismo diagnóstico confirma la patología del arco aórtico y también la mal posición del origen de las arteriales pulmonares (Figura 3).

Discusión:

El "crisscross" de arterias pulmonares constituye muchas veces un hallazgo en el estudio de otras malformaciones cardíacas, en exámenes ecocardiográficos o de otras técnicas imagenológicas como el Angio TAC de tórax, la resonancia cardíaca o el cateterismo[5]. Es una condición poco frecuente, con publicaciones de casos aislados y pequeñas series, pero la cifra global pudiera estar subestimada por falta de reporte o subdiagnóstico considerando que en la mayoría de los casos se presenta como una condición benigna.

La evaluación con ecocardiografía 2D-Doppler color permite sospechar esta patología. En el eje paraesternal corto los hallazgos característicos son: ausencia de la bifurcación habitual del TAP en sus respectivas ramas, imposibilidad de ver el origen de ambas arterias en un mismo plano (debido a que la disposición es una por sobre la otra) haciendo necesario realizar un movimiento

Figura 3: Angiografía, proyección anteroposterior. Inyección de medio de contraste en tronco de la arteria pulmonar y visualización del cruce de ambas arterias pulmonares.



supero-inferior con el transductor para verlas y por último, la visualización de los trayectos en cruz dirigiéndose en dirección opuesta hacia sus respectivos pulmones. El diagnóstico diferencial se debe realizar con otras patologías en que no se visualiza la bifurcación del TAP, como el "sling" de arteria pulmonar, agenesia de algunas de las ramas o el origen anómalo de alguna de ellas desde la aorta[3].

En su forma aislada se considera una condición benigna y no produce alteraciones hemodinámicas o compresión de estructuras vecinas.

Desde su primera descripción en 1966, diferentes reportes de casos han permitido evaluar su asociación con cardiopatías congénitas, principalmente defectos conotruncales como la interrupción del arco aórtico, coartación aórtica, tronco arterioso, tetralogía de Fallot y doble salida de ventrículo derecho, pero también con otras malformaciones menores como estenosis de alguna de las ramas, siendo el caso de una de nuestras pacientes[2,6-7]. También se ha descrito asociación del "crisscross" de ramas pulmonares con síndromes genéticos como el síndrome de deleción 22q, trisomía 18, trisomía 13, síndrome de Noonan y el Holt Oram[2-9]. Ninguno de nuestros pacientes presentó dismorfias sugerentes al examen físico.

Ambos pacientes han presentado buena evolución clínica y no hay sintomatología derivada de este hallazgo imagenológico hasta el momento, manteniéndose en controles hasta la fecha.

Conclusión:

El "crisscross" de arterias pulmonares corresponde en la mayoría de los casos a un hallazgo imagenológico durante el estudio de otras malformaciones cardíacas. Se trata de una anomalía benigna, que es importante identificar por su asociación con otras cardiopatías congénitas y síndromes genéticos, que finalmente son los determinantes del pronóstico de estos pacientes.

Referencias:

1. VAZ A, BOSQUIROLLI P, PEDRAZZANI B. Anomalous origin with and without crossing of the pulmonary arteries. Pediatr Radiol 2020; 51:1541-1543.

2. JUE KL, LOCKMAN LA, EDWARDS JE. Anomalous origins of pulmonary arteries from pulmonary trunk ("crossed pulmonary arteries"): Observation in a case with 18 trisomy syndrome. Am Heart J 1966;71:807-12.

3. AGARWAL A, ARULSELVAM V, AL AMER SR, et al. Crossed pulmonary arteries: A literature review. J Indian Acad Echocardiogr Cardiovasc Imaging 2021;5:207-10.

4. ZIMMERMAN FJ, BERDUSIS K, WRIGHT KL, et al. Echocardiographic diagnosis of anomalous origins of the pulmonary arteries from the pulmonary trunk (crossed pulmonary arteries). Am Heart J 1997;133:257-60.

5. HUI LIU, YU-HSIANG JUAN, QIUSHI WANG, et al. Evaluation of malposition of the branch pulmonary arteries using cardiovascular computed tomography angiography. Eur Radiol (2014) 24:3300-3307.

6. BABAOĞLU K, ALTUN G, BINNETOĞLU K, et al. Crossed pulmonary arteries: A report on 20 cases with an emphasis on the clinical features and the genetic and cardiac abnormalities. Pediatr Cardiol 2013;34:1785-90.

7. Chaturvedi R, Mikailian H, Freedom RM. Crossed pulmonary arteries in tetralogy of Fallot. Cardiol Young 2005;15:537.

8. RECTO MR, PARNESS IA, GELB BD, et al. Clinical implications and possible association of malposition of the branch pulmonary arteries with DiGeorge syndrome and microdeletion of chromosomal region 22q11. Am J Cardiol 1997;80:1624-7.

9. CUTURILO G, DRAKULIC D, KRSTIC A, et al. The role of modern imaging techniques in the diagnosis of malposition of the branch pulmonary arteries and possible association with microdeletion 22q11.2. Cardiol Young 2012;23:181-8.

Artículo de Revisión

Cuantificación de la extrasistolía supraventricular y ventricular en el Holter de 24 horas: significación pronóstica en estudios actuales

Francisco Pacheco, Alex Bittner, Alejandro Paredes, Ismael Vergara, Fernando Baraona, Eduardo Dumas, Douglas Greig, Jorge Jalil.

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

Recibido el 18 de julio 2022 / Aceptado el 30 de julio 2022

Rev Chil Cardiol 2022; 41: 190-197

En la actualidad existen diferencias en la interpretación y cuantificación de los extrasístoles supraventriculares y ventriculares en el Holter de ritmo cardíaco y no existe siempre una misma definición e interpretación de lo que se denomina como "escaso", "ocasional", "frecuente" o "muy frecuente".

El objetivo del presente trabajo ha sido revisar las evidencias actuales y sus fundamentos en relación a la cuantificación o carga de la extrasistolía supraventricular y ventricular en un Holter de ritmo cardíaco, lo que debiera contribuir a una mayor precisión y mejor interpretación de la información cuantitativa en la práctica clínica diaria con este examen.

Se revisa en la literatura el concepto de carga de extrasístoles supraventriculares y ventriculares y su relación con eventos clínicos: fibrilación auricular y accidente cerebrovascular en el caso de la extrasistolía supraventricular y mortalidad post infarto y deterioro de la función ventricular en el caso de la extrasistolía ventricular. De esta manera se cuantifica en base a la evidencia la extrasistolía supraventricular y ventricular.

Palabras clave: Holter; Holter de ritmo; extrasístoles supraventriculares; extrasístoles ventriculares, carga de extrasístoles; extrasístoles, cuantificación.

Correspondencia:
Dr. Alex Bittner B.
agbittne@gmail.com

Quantification and clinical significance of supraventricular and ventricular extrasystoles in Holter recordings: a review

Considerable differences exist in the quantification and clinical significance of both supraventricular and ventricular extrasystoles found in Holter recordings. Usually extrasystoles were classified as rare, occasional, frequent and very frequent.

Current publications were analyzed regarding the frequency and clinical significance or these arrhythmias, especially in in relation to prior myocardial infarction, ventricular dysfunction, atrial fibrillation and cerebro vascular events.

Tables showing limits to define the severity of supraventricular and ventricular extrasystoles are included.

Keywords: Holter recording; supraventricular extrasystole; extrasystole load; extrasystole, quantification.

Introducción:

La monitorización continua del ritmo cardiaco durante 24 horas o Holter de ritmo cardíaco, es un registro con habitualmente 3 derivaciones del electrocardiograma cuyo objetivo es evaluar pacientes con síntomas cardiovasculares como palpitaciones, síncope, disnea, angina y otros. Está orientada a detectar la presencia de trastornos del ritmo cardíaco. Las bases físicas de la monitorización cardíaca las estableció el físico americano Norman Jefferis Holter en 1947 y uno de los primeros equipos pesaba cerca de 38 Kg, el que se instalaba en una mochila en la espalda[1,2]. Desde ese momento ha habido un desarrollo importante en los sistemas de registro y en los respectivos softwares de análisis.

Con el progreso tecnológico se extendió enormemente el uso clínico del monitoreo ambulatorio electrocardiográfico a través del Holter de ritmo cardíaco. Dentro del gran aporte clínico en la evaluación de trastornos de la generación y conducción de impulsos eléctricos del corazón, el Holter de arritmias es la herramienta principal para pesquisa, cuantificación y estratificación de riesgo de los extrasístoles supraventriculares (ESVs) y ventriculares (EVs).

En la actualidad existen diferencias en la interpretación y cuantificación de la ESV y EV en el Holter de ritmo cardíaco entre los distintos laboratorios, no existiendo una misma definición e interpretación de lo que se califica como "escaso", "ocasional", "frecuente" o "muy frecuente".

El objetivo del presente trabajo ha sido revisar las evidencias actuales y sus fundamentos en relación a la cuantificación o carga de la extrasistolía supraventricular y ventricular en un Holter de ritmo cardíaco. Esta evidencia puede contribuir a una mayor precisión y mejor interpretación de la información cuantitativa de la extrasistolía en los informes en la práctica clínica diaria.

Carga de Extrasístoles

Uno de los conceptos más relevantes es el de carga de extrasístoles, que se refiere a su porcentaje en relación al total de complejos registrados por unidad de tiempo (en el Holter de arritmias lo más habitual es en 24 horas). También se utiliza muchas veces el promedio de extrasístoles por hora. No existe una sola definición para categorizar la carga de extrasístoles supraventriculares ni ventriculares y cierta unificación de criterios es necesaria. En diversos estudios las definiciones de extrasistolía "frecuente" o "muy frecuente" en general se fundamentan en la relación que dicha carga tiene con eventos clínicos asociados.

En el año 2008 Adamec establecía un rango idéntico de cargas para cuantificar ambos tipos de extrasistolía (supraventricular y ventricular) con las siguientes categorías: escasa: 1-4/hora; frecuente: 4-40/hora; numerosa: 40 -140/hora y muy numerosa (>400/hora)[3].

Sin embargo, los estudios clínicos analizan eventos clínicos y riesgo asociados los cuales son diferentes para las cargas de EVs respecto de las cargas de ESVs y, por lo tanto, es razonable utilizar criterios cuantitativos distintos para uno u otro tipo de extrasistolía en base a la evidencia actualizada. En otras palabras, conceptualmente una carga alta o baja de extrasístoles es cuantitativamente diferente de acuerdo al tipo de extrasistolía analizada. La cuantificación más precisa de esta realidad clínica es relevante, dada la alta prevalencia de extrasistolía ventricular en los Holter de ritmo cardíaco. Por otra parte, la extrasistolía supraventricular, que se ha denominado "lobo vestido de oveja", se asocia a fibrilación auricular (FA) y al accidente cerebrovascular (ACV)[4].

Hemos revisado la literatura y las evidencias actuales buscando los elementos determinantes de mayor riesgo (o de "malignidad" utilizando una terminología que es propia de la extrasistolía ventricular) en relación con la carga de ESVs y EVs.

Carga de extrasístoles supraventriculares y eventos clínicos

En los estudios clínicos sobre extrasistolía supraventricular (ESV), los eventos ("endpoints") reportados en la literatura en relación a la carga de ESVs han sido principalmente la incidencia de fibrilación auricular (FA) y de accidente cerebrovascular (ACV) destacando el estudio danés (The Copenhagen Holter Study)[5] y el estudio EMBRACE[6] donde la carga elevada y la presencia de salvas largas de ESVs han sido los principales determinantes del desarrollo o aparición de los eventos mencionados.

En este sentido, Wallmann et al demostró en un seguimiento prospectivo de 6 meses que un 26% de los pacientes con ACV isquémico agudo, sin evidencia de fibrilación auricular pero con una carga mayor a 70 ESV en 24 horas desarrollaba fibrilación auricular durante el seguimiento, en comparación con un 6.5% (4 veces menor) para aquellos pacientes con una carga inferior a 70 ESVs en 24 horas[7].

Otros criterios en la definición de carga de ESVs han considerado la relación de la carga como fracción horaria o a la relación porcentual de complejos prematuros con el total de complejos durante una monitorización de 24 o 48

horas. En el estudio Copenhagen Holter Study se definió como categoría de ESV excesiva una carga mayor a 30/hora o a la presencia de cualquier salva ≥ de 20 complejos en un Holter de 48 horas[8]. Se realizó un seguimiento promedio de 6.4 años de 678 sujetos con edad entre 55 a 75 años sin historia de enfermedad cardiovascular, FA ni ACV. En comparación con los sujetos sin ESV excesiva, los sujetos con ESV excesiva presentaron un riesgo combinado mayor (ajustado) de muerte o de ACV de 64% (HR = 1.64; CI95% = 0.03 - 2.60; p= 0.036), un mayor riesgo de hospitalización por FA de 2.8 veces (HR = 2.78; CI95% = 1.08 a 6.99; p=0.033) y de ACV de 2.8 veces (HR = 2.79; CI95%= 1.23 - 6.30; p= 0.014)[8].

En el EMBRACE Trial6 se realizó seguimiento del ritmo cardíaco en 237 pacientes ≥ 55 años con ACV criptogénico en ritmo sinusal en el Holter inicial y sin historia de FA. La mediana de ESVs en el Holter fue 629 en aquellos pacientes que posteriormente presentaron FA versus 45 en aquellos que no la presentaron (p<0.001). En comparación con la tasa global de detección de FA a los 90 días del 16%, la probabilidad de FA aumentó desde menos del 9% en los pacientes con <100 ESVs /24 h a 9% - 24% en aquellos pacientes con 100 a 499 ESVs/24 hr, 25%-37% con 500 a 999 ESVs/24 hr, 37%- 40% con 1000 a 1499 ESVs/24 h, y a 40% con 1500 o más ESVs/24 h, que evidencia una relación "dosis respuesta" entre la carga de ESVs y la aparición de FA en estos pacientes. El estudio demostró que los pacientes con una carga de extrasístoles supraventriculares > 1000/24 horas presentaban una probabilidad de 40% de desarrollar FA a los 90 días, definiéndose como extrasistolía supraventricular muy frecuente o excesiva (se presenta una curva asintótica a partir de dicha cifra) y como frecuente la presencia mayor a 500 extrasístoles en 24 horas[6].

En un metanálisis reciente de 5 estudios en sujetos sin FA previa (n = 7545), donde se incluyó el estudio de Copenhaguen, se definió carga muy frecuente o excesiva de ESVs a un número > 30 ESVs/hora y/o > 218 ESVs/24 horas o a la presencia de cualquier episodio o salva de ≥20 ESVs. En este metanálisis se observó que en presencia de una carga muy frecuente o excesiva de ESVs el riesgo de FA se duplicó (HR 2.19, CI95%: 1.70 - 2.82), la incidencia de ACV aumentó 2.2 veces (HR 2.23, CI95%: 1.24 - 4,02) y la mortalidad global aumentó en 60% (HR 1.61, CI95%: 1.25 – 2.07)[9]. En este metanálisis, la carga de ESVs > 30/hora o > 218/24 horas como corte óptimo de ESV muy frecuente o excesiva, se escogió con el objeto de impedir la inclusión de un nivel de ESVs de menor significación clínica[9]. En otra revisión sistemática publicada en 2019 por Himmelreich et al. se hace evidente la amplia diferencia en la definición de lo considerado como ESV frecuente, así como la diferente forma de análisis de la variable cuantitativa ESV (continua, ordinal, dicotómica) en los diferentes estudios, sin existir una unidad de criterio en su definición[10].

En consecuencia, de acuerdo con las evidencias más recientes en la literatura, tomando en cuenta la relación entre carga de ESV y eventos clínicos, e intentando utilizar criterios simples para su fácil aplicación, proponemos expresar la carga de ESVs en 4 categorías: escasa, poco frecuente u ocasional, frecuente y muy frecuente a partir de la relación entre carga de ESVs y eventos clínicos (Tabla 1). Incorporamos la categoría "escasa", que, si bien no ha demostrado tener importancia desde el punto de vista pronóstico, nos parece de utilidad al momento de relacionar síntomas del paciente con eventos arrítmicos. Cabe reiterar, que la presencia de "salvas" supraventriculares, en particular aquellas > 20 complejos, deben ser destacadas en el informe del Holter, por su relación con riesgo de eventos clínicos.

Tabla 1. Cuantificación de la carga de extrasístoles supraventriculares

Categoría	Umbrales de definición
Escasa	< 10/24 horas
Poco frecuente u ocasional	10 a 99/24 horas
Frecuente	≥ 100 a 499/ 24 horas
Muy frecuente	≥ 500/24 horas

Carga de Extrasístoles Ventriculares

En la literatura los principales eventos clínicos, reportados y asociados con la cuantía o carga de EVs son la muerte súbita[11] y el desarrollo de miocardiopatía que clínicamente debiera ser sospechada en pacientes con disfunción ventricular izquierda y una carga de EV ≥10%[12]. Las características más importantes de las arritmias ventriculares, que determinan la necesidad de tratamiento son la carga y el significado clínico (impacto sintomático o funcional y/o riesgo asociado). Las arritmias ventriculares ocurren con más frecuencia a mayor edad y también en relación con la severidad de la cardiopatía y de la hipertrofia ventricular. Las arritmias ventriculares malignas (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular sostenida recurrente y torsión de puntas en el síndrome de QT largo) se asocian a una alta mortalidad anual. Se

observan arritmias ventriculares potencialmente malignas en pacientes con > 10 EVs/hora una a dos semanas post infarto agudo al miocardio (IAM) y las arritmias con peor pronóstico ocurren en pacientes con función sistólica severamente reducida[13].

En relación a la carga de EVs los factores que pueden predecir el desarrollo de insuficiencia cardíaca y un mayor riesgo de eventos adversos incluyen la frecuencia o carga de EVs, sus características morfológicas (o complejidad) y el intervalo de acoplamiento[14].

Carga de extrasístoles ventriculares post infarto y mortalidad.

Uno de los primeros intentos por categorizar las arritmias ventriculares de acuerdo al pronóstico fue la clasificación de Lown, utilizada en estudios observacionales y experimentales en cardiopatía isquémica. Esta clasificación utiliza la carga de EVs que comprende 3 categorías (0 EV, < 30 EV/hora o > 30 EV/hora) y la complejidad de los EVs con 4 categorías (EV polimorfa, en par, como taquicardia ventricular definida como ≥ 3 EVs y presencia del fenómeno de R sobre T)[15]. Uno de los supuestos de esta clasificación era que la frecuencia o carga de EVs contribuía de manera trivial al riesgo de mortalidad cuando los EVs tienen características complejas. En un estudio con Holter post IAM en 400 pacientes en la época pretrombolítica evaluando el rol pronóstico de la clasificación de Lown sobre la mortalidad a un año se observó que los mejores predictores fueron la frecuencia de EVs y la presencia de EVs repetitivos (pares o TV)[16]. La prevalencia de EVs entre los 10-16 días post-IAM en Holter de 24 horas fue 0 en 15-20%, <1/hora en cerca del 50%, >10/hora en el 20-25% y >100/hora en el 5%[13,14]vde los sujetos. Aproximadamente, la mitad de la mortalidad asociada a la carga de EVs se observó con cargas de 1 EV/hora y alcanzó un plateau con 10-30 EVs/ hora con una tasa de mortalidad de 20 a 25%[13,16].

Las Guías estadounidenses para el manejo de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de muerte súbita del año 2017 definen extrasistolía ventricular frecuente como aquella que se presenta con una frecuencia mayor a 30/hora y muy frecuente a aquella cuya carga total en 24 horas excede los 10.000 a 20.000[17].

Carga de extrasístoles ventriculares y deterioro de la función ventricular.

Los EVs pueden inducir miocardiopatía, que puede ser reversible después de ablación con catéter[18-20] y la carga de EVs es el predictor más aceptado de miocardiopatía inducida por EVs[21].

Los mecanismos por los cuales los EVs frecuentes pueden desencadenar disfunción sistólica no están totalmente esclarecidos, pero la evidencia disponible favorece el remodelado ventricular adverso como consecuencia de disincronía repetitiva[22,23] y a alteración en el manejo de calcio[24] más que a una cardiomiopatía inducida por taquicardia[25].

Estudios recientes originados en laboratorios de electrofisiología han demostrado que la disfunción sistólica puede mejorar e incluso normalizarse post ablación de cargas elevadas de EVs (en general >10%)[26-30]. Esto se ha traducido en que en la actualidad existe indicación clase I de supresión de EVs por medio de ablación con catéter en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) congestiva, fracción de eyección reducida y una carga elevada de EVs[31].

En este contexto, una serie de estudios clínicos han ido aportando evidencia en relación al concepto de carga elevada de EVs.

En una cohorte de 1,139 sujetos con FE normal y sin historia de insuficiencia cardíaca del Cardiovascular Health Study (CHS)[32] que fueron evaluados con Holter de 24 horas (edad promedio 70 años), la frecuencia de EVs en cada uno de los cuartiles fue 0% a 0.002%, 0.002% a 0.011%, 0.011% a 0.123% y 0.123% a 17.7%, respectivamente. En este estudio una mayor frecuencia de EVs se asoció con disminución de la función sistólica ventricular izquierda, mayor incidencia de falla cardíaca y mayor riesgo de muerte súbita. En comparación con los sujetos del cuartil inferior, los sujetos en el cuartil superior de frecuencia de EVs presentaron una probabilidad ajustada 3 veces mayor de deterioro de la FE en 5 años (HR: 3.10; CI95%: 1.42 a 6.77; p < 0.005), una mayor incidencia de IC en 48% (HR: 1.48; CI95%: 1.08 a 2.04; p < 0.02), y un mayor riesgo de muerte en 31% (HR: 1.31; CI95%: 1.06 a .63; p <0.01) durante un seguimiento de más de 13 años[32].

En el estudio reciente ABC-VT Risk Score[33] en 206 pacientes con registro durante 14 días (edad promedio 65 años, FE 57 ± 12%, 52% con HTA, 27% con enfermedad coronaria, 18% con valvulopatía, 17% en FA), se observó como predictores independientes de remodelado adverso, definido este último como caída de la FE del ventrículo izquierdo a ≤ 45% o como aumento del volumen diastólico indexado del VI ≥ 75 mL/m2: un eje eléctrico superior de los EVs (OR 2.7), ya que la mayoría de los EVs idiopáticos en ausencia de cardiopatía estructural se originan en el tracto de salida del VI o del VD, resultando

en un eje inferior[33], una carga de EVs de 10 a 20% (OR 3.5) o ≥ 20% (OR 4.4), intervalo de acoplamiento ≥ 500 ms (OR 4.7), y TVNS (OR 5.3) con lo cual se compuso un score de uso clínico que fue predictivo de eventos adversos (caída de la FE VI en 10%, hospitalización por insuficiencia cardíaca o mortalidad cardiovascular) en 2 cohortes de validación[21].

En un estudio en 249 pacientes seguidos durante 4 años ninguno de ellos desarrolló falla cardíaca evidente, pero la FE disminuyó en 20% en los pacientes con EVs muy frecuentes (>20.000 en 24 horas)[34]. Por esto y hasta que se pueda predecir con mayor precisión el desarrollo de miocardiopatía inducida por EVs, se recomiendan mediciones periódicas de la FE y de las dimensiones de fin de diástole del VI junto con cuantificación de la carga de EVs en pacientes con una carga ≥ 10%[35], para identificar deterioro de la función VI antes que aparezcan síntomas de insuficiencia cardíaca[31].

Otros estudios que correlacionan frecuencia de EVs con miocardiopatía inducida por EVs han mostrado un efecto con una carga >20%[30,36]. En un estudio con 239 pacientes consecutivos y corazones aparentemente normales, una carga de EVs > 20.000 en 24 horas se asoció con una FE reducida, mientras que con cargas de 10.000 a 20.000 en 24 horas se observó dilatación del VI con fracción de eyección preservada[37].

En base a esta información se ha recomendado evaluar la función VI y buscar síntomas de falla cardíaca en pacientes con EV muy frecuente (>10.000 EVs en 24 hr o >10% durante una monitorización más prolongada)[38].

Al integrar esta información, una cuantificación actualizada razonable de la carga de EVs en base a la evidencia existente se propone en la Tabla 2 en la cual también se ha incorporado por razones del informe clínico tradicional la categoría "escasa", utilizada en la mayoría de los centros nacionales en el informe final de un Holter de 24 horas.

Tabla 2. Cuantificaciónón de la carga de extrasístoles Ventriculares

Categoría	Umbrales de definición
Escasa	< 10/24 horas
Ocasional o poco frecuente	< 30/hora o < de 3% del total de complejos en 24 horas
Frecuente	≥ 30/hora o ≥ de 3% del total de complejos en 24 horas
Muy frecuente	≥ 10000/24 horas o ≥ 10% del total de complejos en 24 horas

Consideraciones finales

En la presente revisión se propone una clasificación clínica práctica de cuantificación de extrasistolías supraventriculares y ventriculares en un Holter de arritmia de 24 horas, considerando la asociación de éstas con el riesgo de eventos clínicos relevantes. El análisis nos demuestra que no existe en la literatura un consenso general. Nuestra propuesta, por lo tanto, no pretende constituir una "verdad", sino una forma práctica de clasificación de carga, que pueda tener impacto en la toma de decisiones clínicas en base a las evidencias existentes.

Es importante, además, tener en cuenta algunos aspectos relevantes al momento de informar un Holter y correlacionar con el riesgo clínico: primero, la cuantificación automática debe ser revisada, para descartar artefactos y asegurar la correcta clasificación de las arritmias; segundo, debe tenerse en cuenta que existe amplia variabilidad en el conteo de arritmias de un día a otro, por lo que la estimación de riesgo y las decisiones clínicas en ocasiones requieren de monitoreos repetidos; tercero, que la categorización de carga de arritmia debe integrarse con las características clínicas de cada paciente (por ejemplo, la importancia de una extrasistolía ventricular frecuente idiopática no es la misma que la ocurrencia de una extrasistolía ventricular frecuente en un portador de cardiopatía avanzada).

Referencias:

1. ROBERTS W, SILVER MA. Norman Jefferis Holter and ambulatory ECG monitoring. Am J Cardiol 1983;52:903-906.

2. IOANNOU K, IGNASZEWSKI M, MACDONALD I. Ambulatory electrocardiography: The contribution of Norman Jefferis Holter. BC Medical Journal 2014; 56: 86-89.

3. ADAMEC J, ADAMEC R. ECG Holter Guide to Electrocardiographic Interpretation. 2008 Springer Science Business Media, LLC. ISBN 978-0-387-78187-7 p79-80.

4. MARCUS GM, DEWLAND TA. Premature Atrial Contractions: A Wolf in Sheep's Clothing? J Am Coll Cardiol. 2015;66:242-244.

5. KUMARATHURAI P, MOURIDSEN MR, MATTSSON N, et al. Atrial ectopy and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as predictors of atrial fibrillation: a population-based cohort study. Europace. 2017;19:364-370.

6. GLADSTONE DJ, DORIAN P, SPRING M, et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. Stroke. 2015;46:936-941.

7. WALLMANN D, TÜLLER D, WUSTMANN K, et al. Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: an opportunity for a new diagnostic strategy. Stroke. 2007;38:2292-2294.

8. BINICI Z, INTZILAKIS T, NIELSEN OW, et al . Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. Circulation. 2010;121:1904-1911.

9. MENG L, TSIAOUSIS G, HE J, et al. Excessive Supraventricular Ectopic Activity and Adverse Cardiovascular Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis Curr Atheroscler Rep. 2020;22:14. doi: 10.1007/s11883-020-0832-4.

10. HIMMELREICH JCL, LUCASSEN WAM, HEUGEN M, et al. Frequent premature atrial contractions are associated with atrial fibrillation, brain ischaemia, and mortality: a systematic review and meta-analysis. Europace. 2019;21:698-707.

11. ATAKLTE F, ERQOU S, LAUKKANEN J, KAPTOGE S. Meta-analysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. Am J Cardiol. 2013;112:1263-1270.

12. HUIZAR JF, ELLENBOGEN KA, TAN AY, KASZALA K. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73:2328-2344.

13. BIGGER JT JR. Definition of benign versus malignant ventricular arrhythmias: targets for treatment. Am J Cardiol. 1983 Sep 22;52(6):47C-54C.

14. NIELSEN JC, LIN YJ, DE OLIVEIRA FIGUEIREDO MJ, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. J Arrhythm. 2020;36:553-607.

15. LOWN B, WOLF M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. Circulation 1971; 44: 130-42.

16. BIGGER JT JR, WELD FM. Analysis of prognostic significance of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. Shortcomings of Lown grading system. Br Heart J. 1981;45:717-724.

17. AL-KHATIB SM, STEVENSON WG, ACKERMAN MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2018;138:e272-e391.

18. GORENEK B, FISHER JD, KUDAIBERDIEVA G, et al. Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic considerations in clinical practice : A state-of-the-art review by the American College of Cardiology Electrophysiology Council. J Interv Card Electrophysiol. 2020;57:5-26.

19. BAMAN TS, LANGE DC, ILG KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. Heart Rhythm. 2010;7:865-769.

20. ZANG M, ZHANG T, MAO J, et al. Beneficial effects of catheter ablation of frequent premature ventricular complexes

on left ventricular function. Heart. 2014;100:787–93.

21. VOSKOBOINIK A, HADJIS A, ALHEDE C, et al. Predictors of adverse outcome in patients with frequent premature ventricular complexes: The ABC-VT risk score. Heart Rhythm. 2020;17:1066-1074.

22. ELLIS ER, JOSEPHSON ME. Heart failure and tachycardia-induced cardiomyopathy. Curr Heart Fail Rep 2013;10:296–306.

23. DELGADO V, TOPS LF, TRINES SA, et al. Acute effects of right ventricular apical pacing on left ventricular synchrony and mechanics. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009;2:135-145.

24. SHINBANE JS, WOOD MA, JENSEN DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. J Am Coll Cardiol. 1997;29:709-715.

25. OLGUN H, YOKOKAWA M, BAMAN T, et al. The role of interpolation in PVC-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2011;8:1046-1049.

26. CHUGH SS, SHEN WK, LURIA DM, SMITH HC. First evidence of premature ventricular complex induced cardiomyopathy: a potentially reversible cause of heart failure. J Cardiovasc Electrophysiol 2000;11:328–329.

27. TAKEMOTO M, YOSHIMURA H, OHBA Y, et al. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease. J Am Coll Cardiol 2005;45:1259–1265.

28. BOGUN F, CRAWFORD T, REICH S, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention. Heart Rhythm 2007;4:863–867.

29. EZZAT VA, LIEW R, WARD DE. Catheter ablation of premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008;5:289–293.

30. BAMAN TS, LANGE DC, ILG KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. Heart Rhythm 2010;7:865–869.

31. CRONIN EM, BOGUN FM, MAURY P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. J Interv Card Electrophysiol. 2020;59:145-298.

32. DUKES JW, DEWLAND TA, VITTINGHOFF E, et al. Ventricular Ectopy as a Predictor of Heart Failure and Death. J Am Coll Cardiol. 2015;66:101-109.

33. DEL CARPIO MUNOZ F, SYED FF, NOHERIA A, et al. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs. J Cardiovasc Electrophysiol 2011;22:791–798.

34. NIWANO SY, WAKISAKA H, NIWANO H, et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. Heart 2009;95:1230–1237.

35. BAMAN TS, LANGE DC, ILG KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. Heart Rhythm 2010;7:865–869.

36. YOKOKAWA M, GOOD E, CRAWFORD T, et al.. Recovery from left ventricular dysfunction after ablation of frequent premature ventricular complexes. Heart Rhythm. 2013;10:172-175.

37. NIWANO S, WAKISAKA Y, NIWANO H, et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. Heart. 2009;95:1230-1237.

38. NIELSEN JC, LIN YJ, DE OLIVEIRA FIGUEIREDO MJ, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. Heart Rhythm. 2020;17:e269-e316.

Efectos cardiovasculares de los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (ISGLT2): los mecanismos del beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Ana Nouel[1], José Luis Winter[1], Luis Sepúlveda.[1]

1. Departamento de enfermedades cardiovasculares, Clínica Alemana de Santiago.

Recibido el 2 de junio 2022 / Aceptado el 20 de junio 2022

Rev Chil Cardiol 2022; 41: 198-205

Resumen: La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud mundial. En la actualidad existe una clara asociación entre la IC y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con una prevalencia cada vez mayor de pacientes que presentan concomitantemente ambas patologías. Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (ISGLT2) han demostrado disminuir los eventos cardiovasculares, incluida la muerte de origen cardiovascular, por lo que se han instalado como uno de los pilares en su tratamiento. En el presente artículo se describen los principales mecanismos de acción de los ISGLT2 y sus efectos: mejora de condiciones de carga ventricular, metabolismo cardíaco, bioenergética, remodelado ventricular y sus efectos cardioprotectores directos y posiblemente antiarrítmicos.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca; diabetes mellitus; inhibidores SGLT2.

Cardiovascular effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors (ISGLT2)

Heart failure (HF) is a global health problem. Currently there is a clear association between HF and type 2 diabetes mellitus (DM2), with an increasing prevalence of patients presenting with both pathologies concomitantly. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (ISGLT2) have shown to significantly reduce cardiovascular events, including cardiovascular death. This results have placed ISGLT2 as one of the main pillars in the treatment of HF. This article will focus on the mechanisms of action, and their effects: improved ventricular loading conditions, cardiac metabolism, bioenergetics, ventricular remodeling, direct cardioprotective and possibly antiarrhythmic effects.

Keywords: Heart failure; diabetes mellitus; SGLT2 inhibitors.

Correspondencia:
Dr. Luis Sepúlveda
lsepulvedam@alemana.cl

Introducción:

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud mundial con una mortalidad de hasta 50% en los 5 años posteriores al diagnóstico. Los pacientes con IC sufren hospitalizaciones recurrentes y deterioro de su calidad de vida[1]. Basado en cifras internacionales, se estima que la prevalencia de esta enfermedad asciende a un 3% de la población. Su prevalencia aumenta en forma progresiva con la edad, siendo la principal causa de hospitalización en servicios de Medicina Interna en mayores de 65 años. Los pacientes presentan altas tasas de rehospitalización y la mortalidad aumentada tras cada evento[2]. Una de las principales comorbilidades de la IC es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), considerada hoy una de las mayores pandemias de enfermedades crónicas en el mundo[3], con una prevalencia mundial de 9,3% en individuos entre 20 y 79 años, según la Federación Internacional de Diabetes. En Chile, según reportes del 2017, la prevalencia de personas con DM2 o sospecha de tenerla fue 12,3%[4].

En la actualidad existe una clara asociación entre la IC y la DM2, con cada vez más pacientes que sufren ambas patologías en forma concomitante. Los pacientes con esta combinación tienen un peor pronóstico que aquellos con cualquiera de las dos enfermedades de forma aislada. La probabilidad de desarrollar IC aumenta a más del doble en pacientes con DM2, independientemente de la presencia de enfermedad coronaria. La prevalencia de IC en pacientes con DM2 llega a más más de 20%, e incluso más alta en mayores de 60 años, constituyendo la segunda presentación más común de enfermedad cardiovascular en pacientes con DM21,[5].

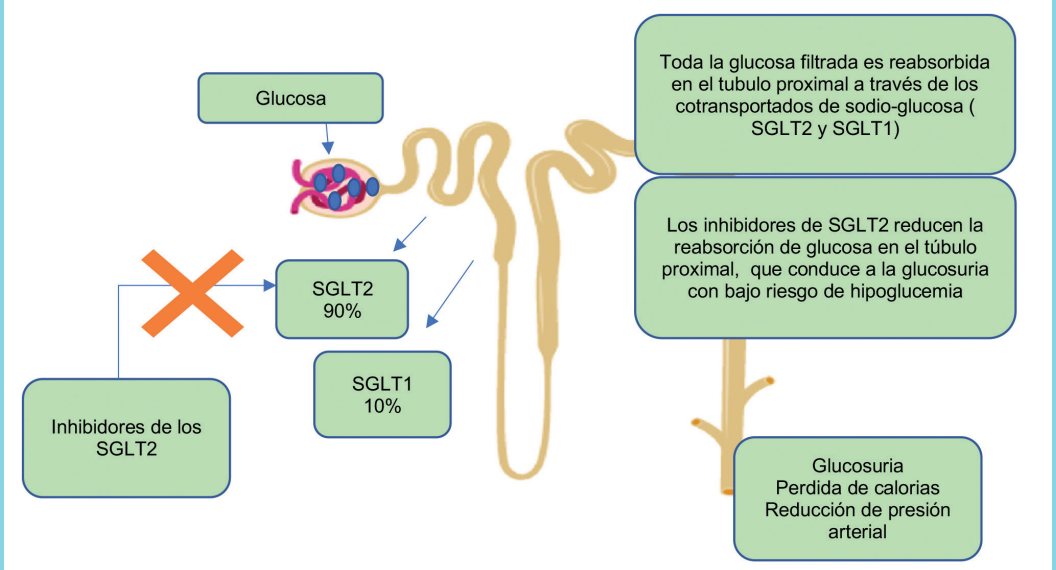
En este escenario surgen los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (ISGLT2), caracterizados como agentes glucosúricos para el tratamiento de la DM2. Varios estudios multicéntricos demostraron efectos significativos en reducción de mortalidad y rehospitalizaciones en pacientes diabéticos con IC. Posteriormente, se evaluó sus efectos en pacientes con IC, con y sin diabetes, demostrando mejoría en la función cardíaca, en el pronóstico y en la calidad de vida, logrando una reducción significativa de los eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos y no diabéticos[3]. El beneficio ha sido muy importante por lo cual los ISLGT2 han sido incluidos en las guías de manejo clínico de IC, tanto con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida como preservada.

Claramente, el efecto de los ISLGT2 en pacientes con IC no puede ser explicado solamente por la glucosuria y la perdida de sodio en la orina. El presente artículo busca describir detalladamente los posibles mecanismos de acción y los efectos de estos medicamentos en la IC.

Mecanismo de acción de los ISGLT2

A nivel renal en condiciones fisiológicas, en un adulto sano, los glomérulos filtran aproximadamente 180 g de

Figura 1. Mecanismo de acción de los ISGLT2.



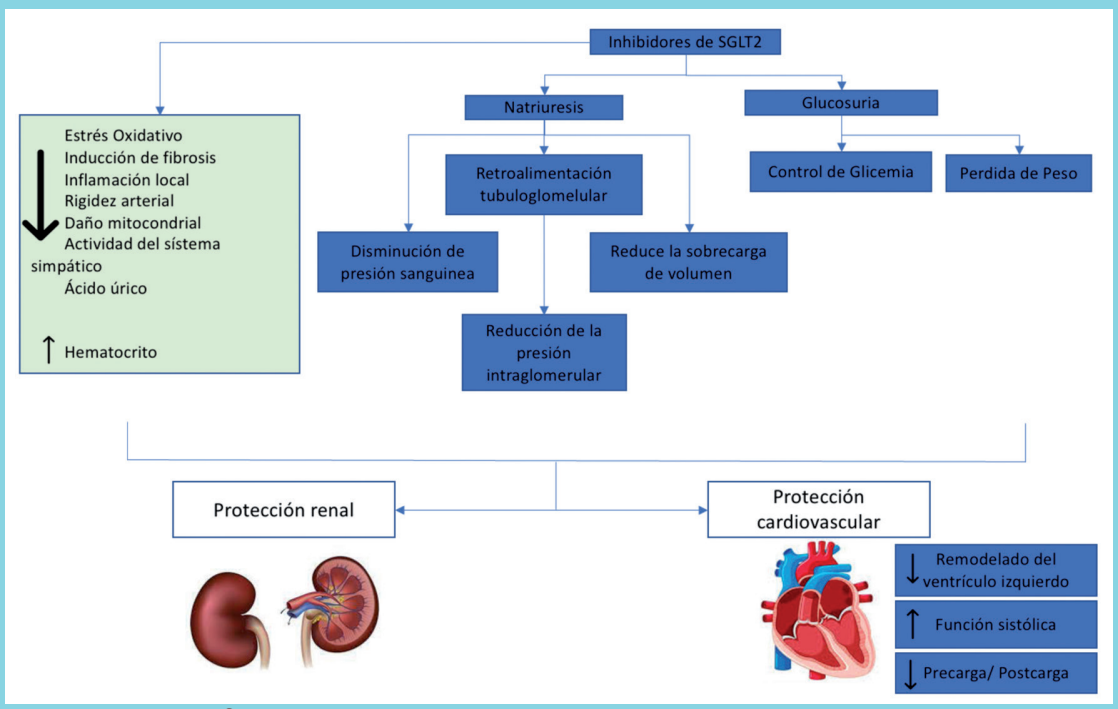
Modificado desde Bluter J.1

glucosa al día que los túbulos reabsorben en su totalidad. La glucosa puede ser detectada en orina cuando su concentración plasmática supera un umbral de aproximadamente 200 mg/dl; la glucosuria es un hallazgo característico de la DM2 no tratada. Las membranas celulares son impermeables a la glucosa y requieren transportadores de difusión facilitada o proteínas de transporte de membrana específicas para su captación. En los riñones, la reabsorción tubular de glucosa es acoplada con sodio (Na+) que sigue el gradiente electroquímico de una concentración más alta de Na+ en el filtrado glomerular hasta una concentración intracelular más baja en las células tubulares epiteliales. Este gradiente se mantiene mediante la ATPasa de Na+/K+ de la célula tubular epitelial. La glucosa entra en la célula junto con el Na+ a través de los cotransportadores de sodio-glucosa 1 y 2 (SGLT1 y 2) y luego sale de la célula de forma pasiva a través del transportador de glucosa basolateral. El SGLT1 está presente en el riñón, intestinos y el corazón. El SGLT2 se expresa casi exclusivamente en el riñón y se encuentra en el segmento S1 del túbulo contorneado proximal, y representa aproximadamente el 90% de la glucosa reabsorbida (Figura 1) 6). Los SGLT2, pero no SGLT1, se colocalizan con el intercambiador renal Na+/hidrógeno NHE3, que es en gran parte responsable de la reabsorción de Na+ en el túbulo proximal. Los ISGLT2 parece reaccionar de forma cruzada con NHE3 y, por lo tanto, inhiben la reabsorción de Na+ aumentando la natriuresis[3].

La glucosuria depende de la concentración de glucosa circulante y de la función renal. Los ISGLT2 requieren una tasa de filtración glomerular para su acción que disminuye en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 45 ml/min/1,73m2. En relación a lo anterior, la glucosuria con ISGLT2 se atenúa en pacientes sin hiperglucemia. Por lo tanto, el riesgo de hipoglucemia con esta clase de fármacos es bajo. Se ha informado que la capacidad hipoglucemiante de la inhibición de SGLT2 a través de la excreción urinaria de glucosa reduce la hemoglobina glucosilada A1c en pacientes con DM2, generalmente entre un 0,5% y un 1,0% [3, 7].

Efectos en el tejido adiposo: Los ISGLT2 también promueven la pérdida de peso, como resultado de la pérdida de tejido adiposo. Aunque la pérdida calórica a través de la excreción urinaria de glucosa equivale aproximadamente a 200 kcal / día, los datos de ensayos clínicos aleatorizados indican que la pérdida de peso de aproximadamente 2 a 3 kg se desarrolla durante apro-

Figura 2. Principales efectos de los ISGLT2



Modificado desde Zelniker.[3]

ximadamente 6 meses y luego se estabiliza[3]. Los datos experimentales sugieren que ISGLT2 desencadenan un estado similar al ayuno con una mayor oxidación de ácidos grasos y cetogénesis, reduciendo el tejido adiposo y la esteatosis hepática[8].

Efectos en el sistema cardiovascular: La natriuresis y la glucosuria que induce diuresis osmótica mediadas por ISGLT2 reducen la precarga cardíaca, la congestión pulmonar y el edema sistémico. Estos efectos parecen desempeñar un papel en la reducción de las hospitalizaciones por IC observadas en los ensayos de resultados cardiovasculares y renales en pacientes con DM2[3].

La depleción de Na+ inducida por ISGLT2 puede mejorar el remodelado del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección. El ISGLT2 también disminuye la postcarga cardíaca al reducir la presión arterial sistólica (PAS) en 4-6 mmHg y la PAD en 1-2 mmHg[10], sin aumentar la frecuencia cardíaca, lo que sugiere que el sistema nervioso simpático no está activado[1]. Esta reducción se mantiene incluso en pacientes con una tasa de filtración glomerular reducida, lo que sugiere que ISGLT2 puede disminuir la activación del sistema nervioso simpático propio de la IC[3]. Por otra parte, se ha observado una disminución en la rigidez arterial, mejorando así el flujo sanguíneo subendocárdico[9].

La reducción del volumen plasmático también puede conducir a una reducción del estiramiento miocárdico y una consecuente disminución en niveles de péptido natriurético, con mejoría de los síntomas y la capacidad funcional. El mecanismo podría ser una reducción inicial del contenido de sodio de todo el cuerpo ya que el aumento de la excreción de sodio es temporal. Otro mecanismo benéfico es que, en comparación con los diuréticos osmóticos convencionales, la empagliflozina no afecta la osmolalidad plasmática[1].

Se han propuesto mecanismos protectores paralelos de los ISGLT2 como reducciones de calcio y sodio cardíacos, atenuación de la inflamación cardíaca e inhibición del estrés oxidativo mejorando la estructura y función cardíacas. Es probable que muchas de estas vías estén interconectadas y dependan entre sí. Por ejemplo, las reducciones en el sodio citosólico darán como resultado una disminución del calcio citosólico que puede atenuar la activación del inflamasoma NLRP3, resultando en reducciones en las citocinas inflamatorias. Además, los aumentos en el calcio mitocondrial pueden mejorar la defensa mitocondrial contra el estrés oxidativo (activando las enzimas redox glutatión / tiorredoxina mitocondrial), reduciendo la disfunción mitocondrial y la activación e inflamación del inflamasoma NLRP3[10].

Se ha demostrado que la empagliflozina reduce la actividad de la cinasa dependiente de Ca ++ / calmodulina (CaMKII) en los miocitos ventriculares murinos, que aumenta en la IC. La empagliflozina también reduce la fosforilación de CaMKII del receptor de rianodina cardíaco en miocitos ventriculares, tanto murinos como humanos, lo que reduce significativamente la fuga de Ca++ sarcoplásmico y mejora la contractilidad. Otra explicación biológica importante para el beneficio de ISGLT2 ha sido propuesta por Uthman et al, quienes encontraron que ISGLT2 inhibe directamente el intercambiador 1 de Na + / Hidrógeno (NHE1) en el miocardio. La inhibición del NHE1 cardíaco por ISGLT2 reduce los niveles citoplásmicos de Na+ y Ca++ y aumenta los niveles de Ca++ mitocondrial, reduciendo el daño mitocondrial[3, 11].

Es importante destacar que durante la IC el estrés en los riñones se transmite al cerebro, provocando la activación consecutiva de factores neurohumorales, como el sistema nervioso simpático, el sistema de renina-angiotensina y la arginina vasopresina, asociándose con un mal pronóstico en pacientes con IC[12, 13]. La elevación crónica de la actividad simpática no solo desencadena el desarrollo de hipertensión, sino que también tiene efectos deletéreos sobre la vasculatura y los riñones que son independientes del aumento de la presión arterial. La hiperactividad simpática aumenta la rigidez arterial, causa disfunción endotelial y altera la homeostasis renal del sodio y del agua para promover la retención de líquidos y el edema. El riñón es el epicentro de la hiperactividad simpática en pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca. El estrés renal da una señalización al cerebro, que estimula el centro simpático y mejora el flujo simpático hacia todo el cuerpo. Se presume que SGLT2 participa en la activación del sistema nervioso simpático y que la inhibición de SGLT2 puede tener un efecto protector cardiovascular al reducir la actividad nerviosa aferente renal y suprimir los mecanismos reflejos centrales que contribuyen a la activación simpática generalizada[12]. De acuerdo con esta hipótesis, se ha demostrado que los ISGLT2 mejoran el ritmo circadiano de la actividad simpática en ratas con síndrome metabólico 14 y reducen la elevación de tirosina hidroxilasa y noradrenalina inducida por una dieta alta en grasas en los riñones y corazones de ratones[15].

Un estudio in vivo encontró que ISGLT2 estabilizó los ritmos circadianos de la presión arterial y la actividad

del sistema simpático (ASS) y luego redujo la presión arterial. Por tanto, podría aliviarse la hipotensión nocturna que suele ocurrir en pacientes con DM. ISGLT2 reduce ASS por diferentes mecanismos. Chiba y col, indicaron que ISGLT2 podría reducir la ASS que se origina en el tejido adiposo pardo. El tratamiento con dapagliflozina suprimió el recambio de noradrenalina en este tejido. Yoshikawa y col, revelaron que ISGLT2 mejoraron la sensibilidad barorrefleja al reducir la ASS en ratas con DM, restaurando así la estabilidad de la presión arterial. Matthews y col, informaron que la dapagliflozina redujo la producción de noradrenalina, tanto en el riñón como en el corazón de ratones alimentados con una dieta alta en grasas, al reducir tanto las citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa y la interleucina-1B[11].

La mejora del metabolismo cardíaco y el aumento de la reabsorción de magnesio y potasio del líquido tubular también podrían ejercer efectos antiarrítmicos y resultar en tasas más bajas de muerte cardíaca súbita[3].

Disminución de la rigidez arterial

El aumento de la rigidez arterial es un predictor de eventos de IC y muerte y se asocia a hipertensión, obesidad y empeoramiento de la IC[16]. Se ha demostrado que la empagliflozina reduce la rigidez arterial en pacientes con DM tipo 1[17], con reducciones en los marcadores de rigidez arterial y resistencia vascular en DM2[18]. Esto puede estar relacionado con la pérdida de peso, mejoría de la distensibilidad arterial y la relajación del músculo liso a través de un balance de sodio negativo. Ello puede ser de particular beneficio en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp)[1].

Remodelado cardíaco: La hiperglucemia contribuye a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), lo que conduce a aumento de los niveles de angiotensina II y aldosterona, induciendo hipertrofia y fibrosis cardíacas y deteriorando la relajación cardíaca. La hiperglucemia también da como resultado la formación de productos finales de glicosilación avanzada, que causan entrecruzamiento del colágeno[19] y conducen a la fibrosis. Los estudios en ratones sugieren que la dapagliflozina reduce la inflamación en los miofibroblastos, un efecto mediado por una mayor activación de proteína quinasa activada por monofosfato de adenina (AMPK) independientemente de ISGLT2[3].

Hay datos limitados que evalúan si los ISGLT2 modifican la estructura y función cardíacas. En animales se ha observado una disminución de la fibrosis cardíaca, la inflamación y el estrés oxidativo con el uso de estas drogas. En varios modelos de roedores con DM2, los ISGLT2 mejoran la función diastólica y la hipertrofia ventricular izquierda al tiempo que reducen la fibrosis miocárdica y la expresión de proteínas profibróticas / prohipertróficas. Verma y col, han demostrado efectos cardioprotectores en un modelo de IC de pez cebra, lo que sugiere la conservación de los efectos protectores cardiovasculares en todas las especies[9].

En humanos, se ha informado un análisis de 10 pacientes con DM2 (HbA1c basal 7,3%) y ECV establecida que se sometieron a ecocardiogramas transtorácicos antes y después de tres meses de tratamiento con empagliflozina. Se observó una reducción significativa en el índice de masa del ventrículo izquierdo y una mejoría de la función diastólica determinada por doppler tisular. Teniendo en cuenta que los SGLT2 no se expresan en el miocardio humano, es difícil conciliar si y cómo la inhibición de SGLT2 podría tener efectos directos sobre el remodelado ventricular[9, 20].

Por otra parte, el ISGLT2 se ha relacionado con una reducción de la grasa epicárdica, un tejido biológicamente muy activo implicado en la señalización de la leptina y del SRAA, y por tanto puede ser cardioprotector[3].

Recientemente se conocieron resultados del El EMPA-TROPISM, un ensayo para evaluar el efecto de la empagliflozina sobre la función y los volúmenes del VI, la capacidad funcional y la calidad de vida, cuyo outcome primario fue el cambio entre grupos en el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo (VDFVI) y el volumen sistólico final del ventrículo izquierdo (VSFVI), desde el inicio hasta los 6 meses en comparación con placebo. Se encontró una mayor reducción tanto VDFVI y VSFVI, estadísticamente significativa. Además, se evidenció mayor reducción en la masa del VI por lo tanto de la hipertrofia del VI y en su esfericidad. También hubo un aumento más pronunciado de la FEVI en comparación con el grupo placebo, con una diferencia entre grupos de 6 puntos absolutos en la FEVI que tiene una relevancia clínica considerable. Cabe destacar que las concentraciones plasmáticas de péptido natriurético tipo B N-terminal pro en el grupo de empagliflozina mostró una disminución del 11,5% frente a un aumento del 8,5 % en el grupo de placebo. Por lo tanto, los pacientes tratados con empagliflozina exhibieron una mejoría en la capacidad funcional y un aumento en la calidad de vida en comparación con el grupo de placebo[21].

Efecto de la cetogénesis

Las anomalías en el metabolismo energético del miocardio preceden y contribuyen a la IC. Las altas demandas de energía de un miocardio sano se satisfacen, principalmente, mediante la oxidación mitocondrial de ácido graso libre (AGL); sin embargo, el corazón posee flexibilidad metabólica, lo que permite la utilización de diferentes sustratos (incluyendo glucosa, cuerpos cetónicos (CC), aminoácidos de cadenas ramificadas (AACR) y lactato), de acuerdo con la carga de trabajo y la disponibilidad de sustratos. Los AGL son el combustible miocárdico preferido para metabolismo oxidativo porque la oxidación completa de 1 molécula de palmitato genera más ATP aun cuando ello ocurre a expensas de altos requerimientos de oxígeno. En condiciones hipóxicas, como el aumento de la carga de trabajo que se encuentra en la IC, la oxidación del sustrato miocárdico cambia de grasa a oxidación de carbohidratos (metabolismo similar al fetal); la glucosa se convierte en el sustrato preferido porque es más eficiente en oxígeno que la oxidación de AGL, pero esto es a expensas de una menor producción de energía. Este cambio del metabolismo miocárdico de AGL al consumo de glucosa crea un déficit de energía que deteriora la eficiencia cardíaca y agrava la IC[22].

Es importante destacar que los CC son el combustible energéticamente más eficiente porque producen muchas moléculas de ATP y tienen los requerimientos de oxígeno más bajos. Cabe señalar que la glucosuria inducida por empagliflozina reduce los niveles plasmáticos de glucosa e insulina y aumenta tanto la lipólisis como la concentración plasmática de glucagón (asemejándose así al estado de ayuno), lo que provoca cetogénesis e hipercetonemia. Sin embargo, lo más importante es que, a pesar de las preocupaciones iniciales, no aumenta el riesgo de cetoacidosis diabética[22,23].

Santos et al, realizaron un estudio en animales aleatorizados para recibir empagliflozina o placebo durante 2 meses, comparando ecocardiografía 3D y resonancia magnética cardíaca (RMC) al inicio y al final del estudio; además, se realizó cateterismo cardíaco para evaluar el consumo de metabolitos miocárdicos. Los resultados mostraron que en la RMC se observó una mejora de la remodelación del VI en el grupo de empagliflozina que se asoció con un aumento en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) 2 meses después del tratamiento. La reserva contráctil, determinada por RMC con dobutamina, también mejoró en el grupo tratado frente al grupo de control. Un hallazgo importante es que estos beneficios cardíacos de la empagliflozina están mediados por un cambio en el metabolismo del combustible del miocardio, que se aleja del metabolismo de la glucosa que produce energía de bajo rendimiento, hacia CC, AGL y AACR. Se aumenta así la producción de energía del miocardio y esta energía mejora la remodelación desadaptativa del VI y aumenta la función sistólica del VI[22].

Reducción del ácido úrico y el estrés oxidativo: La elevación del ácido úrico se asocia con estrés oxidativo y aumento de especies reactivas de oxígeno, aumento de numerosas citoquinas, activación del sistema renina-angiotensina e hipertensión. Los ISGLT2 se asocian a reducción de niveles de ácido úrico, probablemente, por un efecto uricosúrico a través del transportador GLUT9409,[24]. En estudios con animales la empagliflozina también redujo el estrés oxidativo[25]. La acción del ácido úrico en los sistemas renal y cardiovascular y su disminución con el uso de estas drogas pudiese explicar en parte el impacto de los ISGLT2 en la IC1.

Aumento del hematocrito

Los ISGLT2 también aumentan los niveles de hemoglobina y el hematocrito[26] lo que puede mejorar la hipoxia túbulo-intersticial mediante una reducción en la carga de trabajo del túbulo en modelos animales. También se estimula la eritropoyesis, lo que puede explicar parcialmente el aumento observado en el hematocrito, ya que el aumento de eritropoyetina es transitorio y el alza de hematocrito se mantiene en el tiempo[27]. El aumento de hemoglobina proporciona una mejor oxigenación tisular y miocárdica, con la mejora resultante en la función cardíaca. Esta vía se regula a través de la expresión del factor 1-alfa inducible por hipoxia y la subsecuente secreción de eritropoyetina, todos factores influenciados por ISGLT2[28].

Disminución de la inflamación: Se ha demostrado que los ISGLT2 reducen los biomarcadores de inflamación en modelos animales[29]. En un modelo de rata, los efectos antiinflamatorios pueden estar mediados por la inhibición de la actividad de la NADPH oxidasa y la disminución de la formación de productos finales de glicosilación avanzada[25]. Estos cambios pueden disminuir las secuelas de la DM2 y de la IC, especialmente la disfunción vascular y la fibrosis[1]. La canagliflozina puede mejorar la función endotelial al inhibir las vías inflamatorias mediante el bloqueo de la secreción de citoquinas y quimiocinas estimuladas por interleucina-1b

en las células endoteliales vasculares. La empagliflozina puede ejercer efectos cardioprotectores antiinflamatorios y regeneradores de vasos al desplazar las células progenitoras vasculares circulantes hacia la fase M[23].
En un análisis de un grupo de pacientes tratados con empagliflozina se observó que los pacientes con la mayor mejoría en los marcadores de rigidez vascular presentaban mayor reducción en la proteína C reactiva ultrasensible, lo que sugiere un mecanismo antiinflamatorio[30].
La Figura 2 muestra un resumen de los principales efectos de los ISGLT2.

Conclusiones:

Los ISGLT2 representan una clase relativamente nueva de agentes antihiperglucémicos con una considerable evidencia de efectos beneficiosos en pacientes con IC con y sin DM2. Los efectos cardio-metabólicos-renales son probablemente multifactoriales y, aunque inicialmente se concibieron solo como agentes reductores de glucosa, sus efectos se han expandido mucho más allá, mejorando no solo en la función cardíaca, sino ejerciendo un impacto importante en el pronóstico y la calidad de vida en estos pacientes.
Se necesita más investigación para clarificar los principales mecanismos involucrados en la cardioprotección de los ISGLT2, lo que puede conducir a nuevos objetivos de tratamiento en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Referencias:

1.- BUTLER J, HAMO C, FILIPPATOS G, POCOCK S, BERNSTEIN R, BRUECKMANN M, te al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors. European Journal of Heart Failure (2017) 19, 1390–1400 doi:10.1002/ejhf.933.

2.- Guía Clínica Insuficiencia Cardíaca. Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y Ministerio de Salud. 2015

3.- ZELNIKER T, BRAUNWALD E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors JACC VOL. 75, NO. 4, 2020 february 4, 2020:422–34

4.- GUTIÉRREZ C, PARRAO F, RINALDI F, NOVIK V. Diabetes mellitus tipo 2 de inicio en paciente joven: Implicancias en la población chilena. Rev. chil. endocrinol. diabetes 2021; 14

5.- PALMIERO G, CESARO A, VETRANO E, PAFUNDI P, GALIERO R, CATURANO A, et al. Impact of SGLT2 Inhibitors on Heart Failure: From Pathophysiology to Clinical Effects. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 5863. https://doi.org/10.3390/ijms22115863.

6.- WRIGHT EM, TURK E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. Pflugers Arch 2004;447: 510–8.

7.- CHERNEY DZI, COOPER ME, TIKKANEN I, et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate con- trasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. Kidney Int 2018;93:231–44.

8.- OSATAPHAN S, MACCHI C, SINGHAL G, et al. SGLT2 inhibition reprograms systemic metabolism via FGF21-dependent and -independent mechanisms. JCI Insight 2019;4:123130.

9.- YULIYA L, PETTER B, UDELL J, LOVSHIN J, CHERNEY D. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications and Summary of Clinical Trials. Circulation. 2017 October 24; 136(17): 1643–1658. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.

10.- ANDREADOUA I, BELLB R, BØTKERC H, ZUURBIER C. SGLT2 inhibitors reduce infarct size in reperfused ischemic heart and T improve cardiac function during ischemic episo-

des in preclinical models. BBA - Molecular Basis of Disease 1866 (2020) 165770.

11.- YI-CHOU HOU, CAI-MEI ZHENG, TZUNG-HAI YEN, KUO-CHENG LU. Molecular Mechanisms of SGLT2 Inhibitor on Cardiorenal Protection. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 7833; doi:10.3390/ijms21217833.

12.- SANO M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. Journal of Cardiology 71 (2018) 471–476; doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.12.004.

13.- SANO M. A Paradigm Shift in the Treatment of Type 2 Diabetes and Heart Failure. J Atheroscler Thromb, 2020; 27: 727-731. http://doi.org/10.5551/jat.RV17042.

14.- RAHMAN A, FUJISAWA Y, NAKANO D, HITOMI H, NISHIYAMA A. Effect of a selective SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, on circadian rhythm of sympathetic nervous function and locomotor activities in metabolic syndrome rats. Clin Exp Phar- macol Physiol 2017;44:522–5.

15.- MATTHEWS VB, ELLIOT RH, RUDNICKA C, HRICOVA J, HERAT L, SCHLAICH MP. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. J Hypertens 2017;35:2059–68.

16.- HEERSPINK HJ, PERKINS BA, FITCHETT DH, HUSAIN M, CHERNEY DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. Circulation 2016;134:752 – 772.

17.- CHERNEY DZ, PERKINS BA, SOLEYMANLOU N, HAR R, FAGAN N, JOHANSEN OE, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol 2014;13:28.

18.- CHILTON R, TIKKANEN I, CANNON CP, CROWE S, WOERLE HJ, BROEDL UC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2015;17:1180 – 1193.

19.- ZELNIKER TA, JAROLIM P, SCIRICA BM, et al. Biomarker of collagen turnover (C-terminal telo- peptide) and prognosis in patients with non- ST -elevation acute coronary syndromes. J Am Heart Assoc 2019;8:e011444.

20.- VERMA S, GARG A, YAN AT, GUPTA AK, AL-OMRAN M, SABONGUI A, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Individuals With Diabetes: An Important Clue to the EMPA-REG OUTCOME Trial? Diabetes Care. 2016; 39:e212–e213. [PubMed: 27679584].

21.- SANTOS C, VARGAS A, REQUENA J, GARCÍA A, MANCINI D, PINNEY S, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. JACC VOL. 77, NO. 3, 2021 JANUARY 26, 2021:243–55.

22.- SANTOS C, REQUENA J, SAN ANTONIO R, ISHIKAWA K, WATANABE K, PICATOSTE B, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. JACC Vol. 73, No. 15, 2019 april 23 , 2019: 1931 – 44.

23.- KIM Y, JEON J, HAN S, KIM D, LEE K, KIM H. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of ketoacidosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a nationwide population-based cohort study. Diabetes Obes Metab 2018;20:1852–8.

24.- LYTVYN Y, SKRTIC M, YANG GK, YIP PM, PERKINS BA, CHERNEY DZ. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. Am J Physiol Renal Physiol 2015;308:F77–F83.

25.- OELZE M, KROLLER-SCHON S, WELSCHOF P, JANSEN T, HAUSDING M, MIKHED Y, et al. The sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. PLoS One 2014;9:e112394.

26.- ZINMAN B, LACHIN J, INZUCCHI S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;374:1094.

27.- LAMBERS HEERSPINK HJ, DE ZEEUW D, WIE L, LESLIE B, LIST J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2013;15:853–862.

28.- PHAM D, DE ALBUQUERQUE N, MCGUIRE D, NEELAND I. Impact of Empagliflozin in Patients with Diabetes and Heart Failure. Trends Cardiovasc Med. 2017 February ; 27(2): 144–151. doi:10.1016/j.tcm.2016.07.008.

29.- TAHARA A, KUROSAKI E, YOKONO M, YAMAJUKU D, KIHARA R, HAYASHIZAKI Y, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. Eur J Pharmacol 2013;715: 246 – 255.

30.- GENUARDI M, MATHER P. The dawn of the four-drug era? SGLT2 inhibition in heart failure with reduced ejection fraction. Ther Adv Cardiovasc Dis 2021, Vol. 15: 1–12; doi. org/10.1177/17539447211002678.

Desarrollo histórico de la protección miocárdica: El gran salto adelante de la cirugía cardiovascular

Ricardo Zalaquett.

Departamento de Cirugía Cardíaca, Vascular y Torácica
Clínica Las Condes

Recibido el 10 de diciembre 2022 / Aceptado el 12 de diciembre 2022

Rev Chil Cardiol 2022; 41: 206-215

La cirugía a "corazón abierto" con circulación extracorpórea se apronta a cumplir 70 años. Desde un comienzo se hizo necesario buscar la forma de tener un campo operatorio quieto y exangüe, sin riesgo de embolia aérea, lo que llevó al desarrollo de la primera "cardioplegía" por Melrose, a fines de los años 1950's. Sin embargo, esta cayó en descrédito rápidamente y fue abandonada en años 1960's. Se necesitó que transcurrieran casi 15 años para el retorno de la cardioplegía, ahora como forma de proteger al corazón de la isquemia. Durante este periodo se volvió a la fibrilación ventricular a la perfusión coronaria, al paro isquémico y a la hipotermia tópica. Sin embargo, algunos investigadores mantuvieron su interés en la cardioplegía, facilitando el retorno clínico de esta con Hearse en 1976, con la solución cardioplégica cristaloide del Hospital St. Thomas, la que se asentó como el principal método de protección miocárdica, hasta la irrupción de Buckberg con su cardioplegía sanguínea en multidosis, la que se convirtió, a comienzo de los años 1990's, en el procedimiento preferido para proteger al corazón durante el periodo de isquemia requerido para operar en él, infundida ahora no solo por vía anterógrada, sino que también por vía retrógrada. Esto, hasta Pedro Del Nido y su vuelta a la dosis única, solo por vía anterógrada.

Palabras clave: Historia Cirugía Cardíaca, Cardioplegía, Protección Miocárdica.

Correspondencia:
Dr. Ricardo Zalaquett S.
Clínica Las Condes
Estoril 450, Las Conde, Santiago, Chile
rzalaquett@clinicalascondes.cl

Historical development of myocardial protection: The big jump ahead of cardiovascular surgery

Open heart surgery with extracorporeal circulation is approaching its 70th anniversary. From the beginning it was necessary to find a way to have a still and bloodless operative field, without the risk of air embolism, which led to the development of the first "cardioplegía" by Melrose, at the end of the 1950's. However, it quickly fell into disrepute and was abandoned in the 1960's. It took almost 15 years for cardioplegía to return, now as a way of protecting the heart from ischemia. During this period, ventricular fibrillation, coronary perfusion, ischemic arrest and topical hypothermia returned. However, some investigators maintained their interest in cardioplegía, facilitating the clinical return of cardioplegía with Hearse in 1976, with the crystalloid cardioplegic solution of St. Thomas's Hospital. This became the main method of myocardial protection until the irruption of Buckberg with his multidose blood cardioplegía, which became, at the beginning of the 90's, the preferred method to protect the heart during the ischemic period required to operate on it, now infused not only by anterograde route but also by retrograde route. This, until Pedro Del Nido and his return to the single dose, only via the antegrade route.

Key words: History Cardiac Surgery, Cardioplegía, Myocardial Protection.

Introducción:

En el desarrollo histórico de la cirugía cardiovascular es posible identificar tres hitos mayores. *Primer hito:* hasta fines del siglo antepasado cualquier intervención quirúrgica sobre el corazón era considerada un imposible, como el cirujano inglés Stephen Paget afirmó, por escrito, en 1896: "La cirugía de corazón probablemente sobrepasa los límites que la naturaleza estableció para toda la cirugía; ningún nuevo método, ningún descubrimiento nuevo, podrá superar las dificultades naturales que implica tratar una herida de corazón". Paradójicamente, el 7 de septiembre de ese mismo año 1896, Ludwig Rehn, en Frankfurt, suturó, con éxito, una herida penetrante de corazón en un joven jardinero asaltado en las inmediaciones del puerto de esa ciudad. ¡La cirugía cardíaca había nacido! *Segundo hito:* El 6 de mayo de 1953, John Gibbon, en Filadelfia, luego de casi dos décadas de arduo trabajo experimental, se convirtió en el primer cirujano en utilizar, exitosamente, una máquina corazón-pulmón de su invención, para cerrar una comunicación interauricular en una joven mujer de 18 años. Con esta sorprendente, y hasta hacía muy poco inconcebible operación, se dio comienzo a la "Cirugía a Corazón Abierto". La circulación extracorpórea con la máquina corazón-pulmón permitía por sí misma intervenciones quirúrgicas sobre el corazón derecho, principalmente correcciones de malformaciones congénitas. Para la cirugía mitral era necesario fibrilar el corazón, habitualmente en forma eléctrica; para la cirugía sobre la válvula aórtica era necesario pinzar la aorta ascendente para producir un para cardíaco isquémico, o, en caso, contrario, perfundir directamente las arterias coronarias[1-3]. En estas condiciones, rápidamente se hicieron evidentes otros tipos de problemas, no menores. En primer lugar, el riesgo potencial de una embolia aérea letal, al abrir el corazón latiente o por una desfibrilación espontánea de un corazón fibrilado eléctricamente. En segundo lugar, una corrección quirúrgica acuciosa era muy difícil con el corazón contrayéndose y, por último, el flujo sanguíneo anterógrado por el seno coronario y por las venas pulmonares, así como el flujo retrógrado por la arterias pulmonares, inundaban con sangre el campo quirúrgico impidiendo una adecuada visibilidad. Para superar estas dificultades, no para proteger el miocardio, Denis Melrose introdujo, en 1955, el paro cardíaco electivo por citrato de potasio[4]. Desafortunadamente, pocos años después se hizo evidente que esta técnica no era segura y que, por el contrario, tenía más inconvenientes que beneficios por lo que a comienzo de los años 60 fue abandonada[2,3,5]. Pero, simultáneamente, se comenzó a hacer evidente que la principal causa del llamado "síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio", la principal causa de muerte perioperatoria, no se debía a una inadecuada reparación anatómica, sino que a una inadecuada "protección miocárdica". Esto llevó a un "renacimiento", a mediados de los años 70, del paro cardíaco inducido por potasio, pero ahora con cloruro de potasio como el principal electrolito y como método de protección miocárdica, lo que rápidamente comenzó a ser conocido como "cardioplegía"[2,3]. Este fue el *Tercer hito* en el desarrollo histórico de la cirugía cardiovascular y lo que dio inicio a la "Protección Miocárdica", concepto indispensable en la cirugía cardíaca moderna y que permitió el "Gran Salto Adelante" de esta!.

La era pre-cardioplegía

Antes de que la circulación extracorpórea se estableciera como el principal procedimiento para efectuar una corrección quirúrgica del corazón, lo que a su vez llevó a un celo extremo por perfeccionar las técnicas de perfusión y los procedimientos quirúrgicos propiamente tales, descuidando una protección miocárdica adecuada y por lo tanto desconociendo que esto era la principal causa de muerte operatoria, algunos cirujanos-investigadores comenzaron a desarrollar distintos métodos y procedimientos para inducir hipotermia corporal total para proteger el miocardio. Quien hizo los mayores aportes conceptuales y experimentales fue Wilfred Bigelow, en Toronto, y quien acumuló la mayor experiencia clínica fue Henry Swan, en Denver[1-3,6,7]. La hipotermia corporal total se inducía sumergiendo al paciente, habitualmente un niño en una tina con agua muy fría, lo que permitía una interrupción transitoria, de algunos minutos, de la circulación, para efectuar una corrección quirúrgica[7].

Bigelow sostuvo que en hipotermia "… los requerimientos tisulares de oxígeno se reducían a una pequeña fracción de lo normal…esto podría permitir a los cirujanos operar en un corazón exangüe sin tener que recurrir a bombas extracorpóreas…"[8] Posteriormente, ya establecida la circulación extracorpórea, se introdujo el concepto de "Perfusión Hipotérmica", lo que llevó a desarrollar, a fines de los años 50, a Brown y colaboradores, en Durham, NC, un "Intercambiador de Calor" para lo que contaron con la colaboración de *The Harrison Radiator Division of the General Motor Corporation*[9,10]. Estos intercambiadores de calor permitieron un enfriamiento y recalentamiento rápido, y se mantienen en uso hasta la actualidad. De hecho, la hipotermia en cirugía cardiovascular es considerada como el componente aislado más

importante para la protección del miocardio[2,3].

Shumway y su grupo (más tarde reconocido como el "padre" del trasplante cardíaco) muy al final de los años 1950's y comienzo de los 1960's introdujeron la "Hipotermia Tópica", junto a la oclusión de la aorta ascendente, haciendo circular una solución salina helada en el saco pericárdico, lo que resultó muy exitoso manteniendo estos cirujanos su uso por mucho tiempo[11]. Posteriormente, se desarrollaron *cooling jacket* (chaquetas o chalecos de enfriamiento que envolvían el corazón) y durante un tiempo se consideró por muchos mandatorio medir la temperatura septal, para asegurar el enfriamiento miocárdico.

Como contraparte, Cooley, en Houston, con la osadía que lo caracterizó, utilizó entre1966 y 1972, simplemente la oclusión aórtica en normotermia para producir un paro cardíaco isquémico[12]. En muchos casos esto producía una contractura isquémica de tal magnitud que se acuñó el termino *"Stone Heart"* (Corazón de Piedra)[12].

Así, en los primeros años de la cirugía a corazón abierto con circulación extracorpórea, las intervenciones sobre el corazón derecho se realizaban simplemente con el soporte de esta. Para la cirugía mitral era necesario fibrilar el corazón, en general eléctricamente, y para la cirugía aórtica esta se llevaba a cabo como lo proponía Cooley, a través de un simple paro cardíaco isquémico, o bajo perfusión directa de las coronarias luego de la aortotomía[1-3]. Pero si bien esto permitía la cirugía intracardíaca bajo visión directa, rápidamente se hicieron evidentes sus inconvenientes. El más letal era la potencial embolia aérea al abrir un corazón latiente o por una desfibrilación espontánea de un corazón fibrilado eléctricamente, o por frío durante una cirugía mitral. Por otra parte, resultaba difícil una reparación quirúrgica perfecta en un corazón en constante contracción, además del obscurecimiento del campo quirúrgico por la sangre proveniente del seno coronario y de las venas pulmonares o retrógradamente por la arteria pulmonar. Así, en los comienzos de la cirugía a corazón abierto, los cirujanos estaban más interesados en mejorar las condiciones operatorias que tenían que enfrentar y en minimizar el riesgo de embolia aérea, que en proteger el miocardio de un daño isquémico[2,3].

Auge y caída de la cardioplegía

Auge. Quien experimentaba especial frustración por estos inconvenientes, en particular durante la cirugía mitral con regurgitación aórtica asociada, era Denis Melrose (Figura 1), quien junto a sus colaboradores en el Royal

Figura 1. Denis G. Melrose, el "pionero" de la cardioplegía.

Postgraduate Medical School en Londres, inició una investigación experimental sobre paro cardíaco electivo por citrato de potasio, cuyos resultados publicó en 1955 en *The Lancet*[3,4]. En la introducción, Melrose sostiene: "El objetivo de los cirujanos cardíacos debe ser una corrección sin apuro y bajo visión directa de las anormalidades cardíacas. Con este fin se han desarrollado muchas técnicas para trabajar dentro de un corazón exangüe y para excluir la posibilidad de embolia aérea en estas intervenciones… Una contribución invalorable a este problema y de hecho a toda la problemática de la cirugía intracardíaca sería si fuese posible detener el corazón y reiniciar su actividad a voluntad, sin dañarlo durante los periodos de paro y de interrupción de la circulación coronaria"[4].

Inicialmente, Melrose experimentó con perros, en circulación extracorpórea o hipotermia sistémica, bajo oclusión de las venas cavas, la arteria pulmonar y la aorta. El paro en diástole se conseguía con una inyección de citrato de potasio en la raíz aórtica. En casi todos los perros la reperfusión del corazón era seguida de fibrilación ventricular, la que solo era eléctricamente desfibrilada con éxito en el 70% de los casos, sin obtener una adecuada contracción cardíaca. Por esto, Mel-

rose inició una serie de experimentos en corazón aislado, en los que logró conseguir, luego de la reperfusión, una contractilidad espontánea normal consistentemente. Con estos resultados, Melrose reinició sus experimentos en animales intactos, inyectando ahora una solución de 2 mL de citrato de potasio diluido en 20 mL de sangre, en la raíz aórtica. Luego de 15 minutos de paro el corazón reasumía una contractilidad normal[13]. Finalmente, en 1958, Melrose junto Frank Gerbode, comunicaron su experiencia en 34 pacientes operados en el *Stanford University Hospital*, en los que el corazón fue detenido con una solución de citrato de potasio diluida 1 a 9 en sangre oxigenada. Esta inyección única era detenida solo cuándo cesaba la actividad cardíaca (¡así es, la primera cardioplegía era sanguínea y de una sola dosis, como algunas cardioplegías muy en boga en la actualidad!)[14]. En todos los casos el corazón reasumió posteriormente una contractilidad normal. En los años venideros la técnica de Melrose mostró signos promisorios y fue ganando popularidad[2,3].

Sin embargo, no fue Melrose sino Will Sealy (Figura 2), en *Duke University*, más conocido por efectuar la primera ablación quirúrgica de un haz para-específico, quien acuñó el término "CARDIOPLEGÍA"[5].

Caída. A fines de los años 1950's y comienzo de los 1960's la cardioplegía potásica comenzó a ser cuestionada[2,3]. Trabajos experimentales y clínicos mostraban que esta solución hipercalémica podía producir disfunción ventricular, fibrilación ventricular refractaria y muerte de cardiomiocitos, lo que se asoció a citotoxicidad secundaria al citrato de potasio[15,16]. Con tanta controversia, la cardioplegía fue abandonada por muchos años, en especial en los Estados Unidos. Se volvió a la fibrilación ventricular, por frío o eléctrica, a la perfusión coronaria, al paro cardíaco isquémico normo o hipotérmico, a la hipotermia tópica, y se introdujo la oclusión aórtica intermitente, la que tuvo gran popularidad en los comienzos de la cirugía coronaria. Sin embargo, todos estos métodos estaban lejos de ser perfectos, tanto técnica como fisiogicamente[2,3].

El renacimiento de la cardioplegía

Europa. A pesar del desprestigio en el que cayó la cardioplegía y el subsecuente abandono de la misma en la práctica clínica, algunos investigadores europeos mantuvieron un activo trabajo experimental en relación a la cardioplegía durante los años 1960's, los que llevaron al resurgimiento clínico de la cardioplegía a mediado

Figura 2. Will C. Sealy, quien bautiza a la cardioplegía, como "Cardioplegía".

Figura 3. David J. Hearse, quien revive y consolida la cardioplegía.

de los años 1970's[2,3]. Hoelscher[17], en Berlín, demostró que el daño miocárdico producido por la solución de Melrose no era secundaria al potasio, sino que a la acción quelante del citrato, la que produciría edema intra y extracelular. Posteriormente, Bretschneider y Sondergaard, entre otros, hicieron contribuciones al respecto[18,19]. Sin embargo, quien catapultó a la cardioplegía a la posición de prestigio de la que goza hasta la actualidad fue David Hearse (Figura 3), en *Saint Thomas's Hospital*, en Londres. Su célebre artículo de 1976 en *Circulation*, verdadero hito en la historia de la protección miocárdica, en el que describe los resultados de su investigación experimental efectuada en corazón aislado de rata, convenció a muchos cirujanos que este era el camino a seguir[20]. En esta comunicación, Hearse establece los componentes básicos de la solución cardioplégica cristaloide en uso hasta hoy[2,3]. Esta es una solución "extracelular" que contiene bicarbonato, como buffer, potasio, (como cloruro de potasio y no acetato), magnesio, fosfato de creatinina y procaína. Basado en este trabajo experimental de Hearse, Braimbridge creo la Solución cardioplégica Nº.1 del Hospital Saint Thomas's: 1L de solución Ringer a 4ºC, a la que se le agrega 16 mM de cloruro de Potasio, 16 mM de cloruro de magnesio y 1 mM de hidroclorato de procaína[21]. Inyectada en una sola dosis por 2 minutos, la solución N.º 1 del Hospital Saint Thomas's después de 90 minutos de oclusión aórtica permitía una protección similar a la de la perfusión coronaria. A los 120 minutos de isquemia era necesario una segunda dosis.

Esta solución Nº.1 fue mejorada luego de varios estudios de curvas de dosis-respuesta, que permitieron determinar una composición óptima de la solución cardioplégica[3]. Así, en 1981 se introdujo la cardioplegía St. Thomas's Nº.2, comercialmente conocida como "Plegisol"[22]. En 1987 Hearse y Braimbridge publicaron un estudio comparativo que demostró la superioridad de la solución Nº.2 sobre la Nº.1. Aunque son muchas las diferencias entre ambas soluciones, los autores atribuyeron sus resultados a un menor contenido de calcio de la solución[23] Nº.2 (Tabla I).

Si bien los trabajos de Hearse y colaboradores llevaron finalmente a las principales tipos cardioplegías, tanto o más importante es que ellos efectuaron una enorme contribución a nuestros conocimientos fisiológicos y químicos sobre los efectos de la isquemia en los cardiomiocitos, el paro cardioplégico y la reperfusión subsecuente. También, Hearse y Braimbridge son un excelente ejemplo de los ingentes beneficios que se obtienen de la colaboración conjunta entre fisiólogos y cirujanos[2].

Tabla Nº1: Soluciones cardiopléjicas del Hospital St. Thomas.

	Nº1 (Mac Carthy)	Nº2 (Plegisol)
Cloruro de Sodio	144 mmol/L	110mmol/L
Cloruro de potasio	20 mmol/L	16 mmol/L
Cloruro de Magnesio	16 mmol/L	16 mmol/L
Cloruro de Calcio	2.4 mmol/L	1.2 mmol/L
Bicarbonato de Sodio	----------	10mmol/L
Procaína	1 mmol/L	----------
pH	5.5-7.0	7.8
Osmolaridad (mOsm/kg H2O)	300-320	285-300

Traducido de Shiroishi MS, Ref. 3

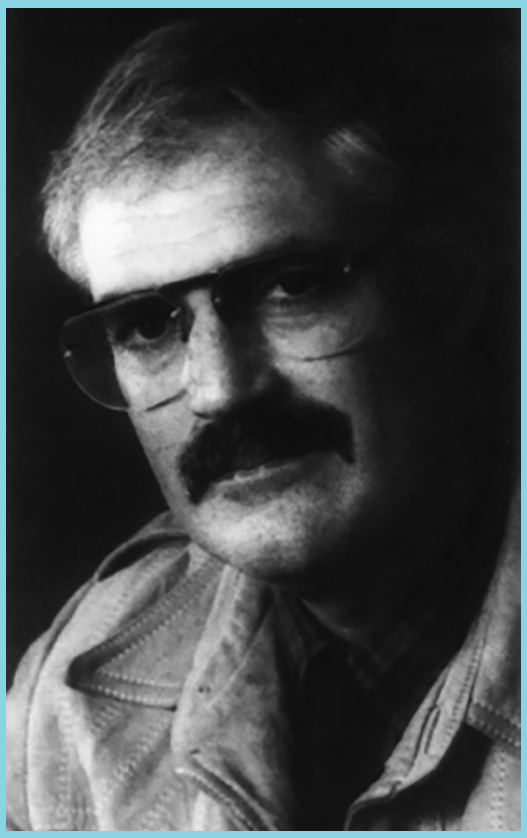


Figura 4. Gerald D. Buckberg, quien revoluciona y sienta las bases de la cardioplegía moderna.

Norteamérica. Aunque algo más tardíos, William Gay y Paul Ebert encabezaron el redescubrimiento de la cardioplegía potásica en E.E.U.U. En 1973 publicaron

su conocido estudio sobre cardioplegía inducida por potasio, en *Surgery: "Functional, metabolic and morphologic effects of potasium-induced cardioplegía"*[24]. Posteriormente, Benson Roe, en la Universidad de California, demostró las ventajas de una solución cardioplégica potásica hipotérmica en 204 pacientes, ¡con periodos de paro cardíaco de hasta 208 minutos![25]
Así, y luego de múltiple estudios aleatorios, a fines de los años 70 la "cardioplegía cristaloide potásica fría" se había establecido como el método predominante para la protección miocárdica.

La irrupción de Buckberg. Cuándo parecía que todo lo relacionado con la cardioplegía se había asentado, Gerald Buckberg, en la Universidad de California, en Los Ángeles, introduce en 1977 un cambio mayor: La *sangre* era el mejor vehículo para la cardioplegía[26]. Esta ofrecía una serie de ventajas por sobre las soluciones cristaloides, las que incluían una mayor entrega de oxígeno, mejor capacidad de buffer por la anhidrasa carbónica, captura de radicales libres por los glóbulos rojos y constituyentes plasmáticos, presión oncótica ideal, y limitación o revocación de las lesiones isquémicas o por reperfusión[27]. Además, a su cardioplegía, Buckberg le adicionó metabolitos, como glutamato y aspartato, entre otros para suplir la depleción energética del miocardio post isquemia[28]. Por último, además de popularizar la cardioplegía sanguínea helada, Buckberg demostró la importancia de la reinfusión intermitente de cardioplegía, ya que esta era lavada por perfusión no coronariana, dando origen a la "multidosis"[28,29]. Así, a fines de los años 1980's y comienzo de los 1990's, la cardioplegía sanguínea 4:1 (4 partes de cristaloide, 1 parte de sangre) helada (menos de 10ºC) infundida en dosis repetidas múltiples, se estableció como la estrategia de protección miocárdica preferida. Sin embargo, Buckberg y sus colegas continuaron evaluando distintas modificaciones a la cardioplegía sanguínea, diferentes vías de administración y adicionando distintos componentes a la cardioplegía, para proteger al miocardio durante periodos prolongados de paro cardíaco isquémico e incluso como medio de resucitación cardíaca post infarto[2,3].

Una nueva vía de infusión. Un motivo de preocupación para algunos investigadores era qué para que la cardioplegía ejerciera su efecto protector sobre el miocardio, esta tenía que perfundir todo el corazón. La infusión de cardioplegía por vía retrógrada, a través del seno coronario, parecía la alternativa lógica para complementar la protección miocárdica de la cardioplegía infundida por vía anterógrada, en la raíz aórtica o directamente en las coronarias. Si bien ya en 1956, Lillehei, para muchos el "Padre" de la cirugía cardiovascular, había descrito la infusión retrógrada de cardioplegía cristaloide a través de la canulación del seno coronario, en pacientes con estenosis aórtica calcificada, no fue hasta 1978 en que Solorzano, en Toronto, reintroduce la *cardioplegía retrógrada* en la práctica clínica[30,31]. Luego, en 1982 Menaché, en Paris, comunica una gran experiencia en cardioplegía retrógrada[32]. Una encuesta de 1995 demostró que para entonces el 60% de los cirujanos encuestados utilizaba en su práctica clínica una combinación de cardioplegía anterógrada y retrógrada[3].

Una aberración de corta duración. Entusiasmados con la cardioplegía retrógrada, que permitía una distribución homogénea y completa de la cardioplegía, Panos y colegas, en Toronto, tuvieron la aberrante idea de utilizar "cardioplegía sanguínea caliente continua por vía retrógrada", a fines de los años 1980's y comienzo de los 1990's[33].
No es necesario detallar aquí las razones de por que esta

Figura 5. Pedro Del Nido, cirujano cardíaco pediátrico chileno, inventor de la muy en boga cardioplegía que lleva su nombre.

idea tuvo poca aceptación, y, por lo tanto, su aplicación clínica poca duración, ¡pero es un buen ejemplo de hasta donde puede llegar la creatividad de algunos cirujanos![2,3,28].

Una vuelta al "futuro". A comienzos de los años 1990's, los investigadores de la Universidad de Pittsburgh, liderados por el chileno Pedro Del Nido (Figura 5), se dieron cuenta que era necesario una solución cardioplégica específica para el corazón inmaduro de los recién nacidos y lactantes, que respondiera a las necesidades y diferencias propias de estos. La solución de St. Thomas, en esos años muy en boga, mostraba resultados contradictorios en el corazón de los neonatos, siendo en algunas publicaciones efectiva y en otras inefectiva. Pero, todos estos estudios eran en modelos animales. Los investigadores de Pittsburgh se enfocaron en mediciones sofisticadas y precisas del calcio intracelular, de fosfatos altamente energéticos, como ATP, producción de lactato y buffer intracelular, en los que la función contráctil está basada, para desarrollar su cardioplegía. Si bien, la mayoría de las cardioplegías se basan en proveer una alta concentración de potasio extracelular, tienen inconvenientes, siendo los principales el lavado del potasio y el hecho de que este produce una despolarización de los cardiomiocitos. Esto último a su vez produce una disminución del consumo energético y una acumulación de calcio intracelular perjudicial. Por esto, a esta solución se le adicionan agentes polarizantes como procaína o lidocaína y iones que compiten con el calcio, como el magnesio[33].

La cardioplegía del Nido, inicialmente desarrollada para el miocardio inmaduro se ha extendido también para el corazón del adulto con enfermedad cardiovascular adquirida.

La *Cardioplegía del Nido*[33] tiene como base una solución Plasma-Lyte A, la que tiene una composición electrolítica similar al líquido extracelular y esta comercialmente disponible (Baxter), la que está libre de calcio, lo que hace que la cantidad final de calcio sea solo vestigios, provenientes del 20% de sangre de la solución final, lo que sería preferible a una solución acalcémica o con niveles normales de calcio. A esta solución base se le agrega manitol para secuestrar radicales libres y disminuir el edema celular, sulfato de magnesio, bloqueador natural de los canales de calcio, bicarbonato de sodio como buffer para mantener el pH intracelular y, como a todas las cardioplegías, cloruro de potasio para tener un paro cardíaco rápido, si bien su efecto despolarizante se ha asociado con una mala recuperación miocárdica por acumulación de sodio y calcio intracelular. Esto sería contrarrestado por lidocaína, que bloquearía los canales de sodio, la que también se agrega a esta solución. De aquí que la cardioplegía del Nido pueda ser clasificada como un "agente despolarizante modificado", principalmente por la lidocaína y el magnesio que contiene. Finalmente, la cardioplegía del Nido tiene un 20% de sangre oxigenada y una temperatura entre 8-12ºC (Tabla 2).

Tabla Nº 2: Componentes de la solución cardiopléjica de del Nido. Componentes que se adicionan a 1 L de solución base Plasma-Lyte A

Manitol	20%	16.3 mL
Sulfato de Magnesio	20%	4.0 mL
Bicarbonato de Sodio	8.4 %	13.0 mL
Cloruro de Potasio	(2 mEq/mL)	13.0 mL
Lidocaína	1%	13.0 mL

Traducido de Matte GS y del Nido PJ, Ref. 34.

La gran ventaja de la cardioplegía del Nido sería que en la mayoría de los casos se utiliza una dosis única de 20 mL/kg, con un límite de 1 litro para pacientes de más de 50 kg, administrada solo por vía anterógrada. Esta supuesta simplicidad es lo que para muchos la hace muy atractiva y ha originado el resurgimiento de la "rapidez" como objetivo en sí mismo de la cirugía cardíaca, ¡como era al comienzo de los tiempos! Es necesario recordar que la primera cardioplegía de Melrose[4] era también "sanguínea", que la solución St. Thomas Nº2,[22] contenía procaína, como la lidocaína un anestésico local, y ambas cloruro de magnesio[4,22]; la solución de Bretschneider18 era una solución "intracelular" con una concentración de sodio similar a la intracelular, libre de calcio, a la que se le adicionaba también procaína y manitol. ¡Todas estas soluciones se administraban solo por vía anterógrada y en dosis única hasta la irrupción de Buckberg y la multidosis[28]!

El principal problema de la dosis única, más allá de que el potasio podría ser lavado por la circulación no coronariana, es que el miocardio se calienta, lo que es más significativo en casos en que se utilizan esternotomías o toracotomías limitadas, en las que los ventrículos quedan aislados del ambiente más frío del pabellón, alcanzando rápidamente la temperatura sistémica la cara anterior del corazón y la del hígado la cara inferior. Es necesario recordar, aquí una vez más, que la hipotermia

es el principal factor de protección miocárdica.
Finalmente, es necesario tener presente que la forma más efectiva de mantener un paro cardíaco es por isquemia, la que puede ser "tolerada" por largos periodos, como lo demostró ya Denton Cooley[12] a comienzo de los años 1960's. Por otra parte, también es necesario recordar que la cardioplegía del Nido fue creada para el miocardio inmaduro, el que tiene una gran capacidad de recuperación del daño isquémico, a diferencia del miocardio del adulto.
Los cirujanos tenemos la costumbre de evaluar la protección miocárdica en la inmediatez, es decir como sale el paciente de "bomba", y no evaluar los efectos alejados de la isquemia intraoperatoria, como debiéramos hacerlo en los tiempos actuales en los que con las técnicas modernas de perfusión y con todo el apoyo farmacológico e incluso mecánico, es muy difícil no salir de "bomba". Cualquier deterioro posterior, si es que se pesquisa, se atribuye con facilidad a "progresión de la enfermedad", por mala prevención secundaria.

La revolución que estaría ad portas[35]. A pesar de que todas las cardioplegías en uso en la actualidad, basadas en una hipercalemia como agente principal para lograr un paro metabólico y por lo tanto "despolarizantes", parecen muy efectivas y es en la práctica y experimentalmente muy difícil demostrar superioridad de una por sobre otra, existe una preocupación por los efectos deletéreos que podrían tener por la despolarización prolongada de las membranas de los cardiomiocitos que las caracteriza, en especial en la próxima generación de pacientes, que serán más viejos, más enfermos, con múltiples comorbilidades, que requerirán operaciones más complejas, con periodos de isquemia miocárdica más prolongadas.
Es posible que un paro metabólico "polarizado" otorgue una mejor preservación y recuperación miocárdica, evite el estrés oxidativo, la muerte celular y la activación endotelial durante la reperfusión. Además de la resistencia a la isquemia y a la inflamación que tendrían los tejidos "polarizados".
Todas estas futuras cardioplegías "polarizadas" serían normocalémicas. El paro polarizado se podría alcanzar con diferentes drogas, como bloqueadores de los canales de sodio, tales como lidocaína o procaína, abridores de los canales de ATP, esmolol, Adenosina, etcétera.

¡Solo el tiempo dirá!
Por ahora el futuro no existe, y en el presente estamos bien, con múltiples alternativas para proteger al miocardio de la isquemia al que nuestra labor quirúrgica exige someter. ¡Claro que siempre se puede estar mejor, aunque también peor, ejemplos de los que está llena la historia de la cirugía de corazón!.

Referencias:

1- ZALAQUETT R. Desarrollo Histórico de la Cirugía Cardiovascular. Rev Med Clin Condes 2022;33:192-201.

2- CORDELL AR. Milestones in the Development of Cardioplegía. Ann Thorac Surg 1995;60:793-796.

3- SHIROISHI MS. Myocardial Protection. The Rebirth of Potassium Cardioplegía. Heart Inst J 199;26:71-86.

4- MELROSE DG, DREYER B, BENTALL HH, BAKER JBE. Elective Cardiac arrest. Lancet 1955;2:21-22.

5- SEALY WC, YOUNG WG, BROWN IW, LESAGE A, CALLAWAY HA, HARRIS JS, et al. Potassium, magnesium and neostigmine for controlled cardioplegía. Studies on the dog using extracorporeal circulation and hypothermia. Arch Surg

1958;77:33-38.

6- BIGELOW WG, CALLAHAN JC, HOPPS JA. General hypothermia for experimental intracardiac surgery. Ann Surg 1950;132:531-539.

7- SWAN H, ZEAVIN I, BLOUNT SG, VIRTUE RW. Surgery for direct vision in the open heart during hypothermia. JAMA 1953;153:1081-1085.

8- BIGELOW WG, LINDSAY WK, GREENWOOD WF. Hypothermia. Its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. Ann Surg 1950;132:849-866.

9- BROWN IW, SMITH WW, YOUNG WG, SEALY WC. Experimental and clinical studies of controlled hypothermia rapidly produced and corrected by a blood heat exchanger during extracorporeal circulation. J Thorac Surg 1958:1958:36:497-505.

10- BROWN IW, SMITH WW, EMMONS WD. An efficient blood heat exchange for use with extracorporeal circulation. Surgery 1958;44:372-377.

11- SHUMWAY NE, LOWER RR, STOFER RC. Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest. Surg Gynecol Obstet 1959;109:750-754.

12- COOLEY DA, REUL GJ, WUKASCH DC. Ischemic contracture of the heart:stone heart. Am J Cardiol 1972;29:575-577.

13- BAKER JBE, BENTALL HH, DREYER B, MELROSE DG. Arrest of isolated heart with potassium citrate. Lancet 1957;2:555-559.

14- GERBODE F, MELROSE D. The use of potassium arrest in open cardiac surgery. Am J Surg 1958;96:221-7.

15- HELMSWORTH JA, KAPLAN S, CLARCK LC, MCADAMS AJ, MATHEWS EC, EDWARDS FK. Myocardial injury associate with asystole induced potassium citrate. Ann Surg 1959;149:200-206.

16- WALDHOUSEN JA, BRAUNWALD NS, BLOODWELL RD, CORNELL WP, MORROW AG. Left ventricular function following elective cardiac arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 1960;41:387-394.

17- HOELSCHER B. Studies by electron microscopy on the effects of magnesium chloride-procaine amide or potassium citrate om the myocardium in induce cardiac arrest. J Cardiovasc Surg (Torino) 1967;8:163-166.

18- BRETSCHNEIDER HJ, HUBNER G, KNOLL D, LOHR B, NORDBECK H, SPIECKERMANN PG. Myocardial resistance and tolerance to ischemia: Physiological and biochemical basis. J Cardiovasc Surg (Torino) 1975;16:241-260.

19- SONDERGAARD T, BERG E, STAFFELDT I, SZCZEPANSKI K,. Cardioplegic cardiac arrest in aortic surgery. J Cardiovasc Surg (Torino) 1975;16:288-290.

20- HEARSE DJ, STEWART DA, BRAIMBRIDGE MV. Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. Circulation 1976;54:193-202.

21- BRAIMBRIDGE MV, CHAYEN J, BITENSKY L, HEARSE DJ, JYNGE P, CANKOVIC-DARRACOTT S. Cold cardioplegía or continuous coronary perfusion? Report on preliminary clinical experience as assessed cytochemically. J Thorac Cardiovasc Surg 1977;74:900-906.

22- HEARSE DJ. Cardioplegía: the protection of the myocardium during open heart surgry: a review. J Physiol 1980;76:751-768.

23- LEDINGHAM SJM, BRAIMBRIDGE MV, HEARSE DJ. The St, Thomas' Hospital cardioplegic solution. A comparison of the efficacy of two formulations. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;93:240-246.

24- GAY WA, EBERT PA. Functional, metabolic and morphologic effects of potassium induced cardioplegía. Surgery 1973;74:284-290.

25- ROE BB, HUTCHINSON JC, FISHMAN NH, ULLTOY DJ, SMITH DL. Myocardial protection with cold, ischemic, potassium-induced cardioplegía. J Thorac Cardiovasc Surg 1977;73:366-374.

26- FOLLETTE DM, MULDER DG, MALONEY JV, BUCKBERG GD. Advantages of blood cardioplegía over continuous

coronary perfusion or intermittent ischemia. Experimental and clinical study. J Thorac Cardiovasc Surg 1978;76:604-619.

27- BARNER HB. Blood cardioplegía: a review and comparison with crystalloid cardioplegía. Ann Thorac Surg 1991;52:1354-1367.

28- BUCKBERG GD. Update on current techniques of myocardial protection. Ann Thorac Surg 1995;60:805-814.

29- NELSON RL, FEY KH, FOLLETTE DM, LIVESAY JJ, DELAND EC, MALONEY JV, et al. Intermittent infusion of cardioplegic solution during aortic cross-clamping. Surg Forum 1976;2741-2743.

30- LILLEHEI CW, DEWALL RA, GOTT VL, VARCO RL. The direct vision correction of calcific aortic stenosis by means of a pump-oxygenator and retrograde coronary sinus perfusion. Dis Chest 1956;30:123-132.

31- SOLORZANO J, TAITELBAUM G, CHIU RC. Retrograde coronary sinus perfusión for myocardial protection during cardiopulmonary bypass. Ann Thora Surg 1978;25:201-208.

32- MENASCHÉ P, KURAL S, FAUCHET M, LAVAGNE A, COMMIN P, BERCOT M, et al. Retrograde coronary sinus perfusion: a safe alternative for ensuring cardioplegic delivery in aortic valve surgery. Ann Thorac Surg 1982;34:647-658.

33- PANOS A, ABEL J, SLUTSKY AS, SALERNO TA, LICHTENSTEIN SV. Warm aerobic arrest: a new approach to myocardial protection (Abstract). J Mol Cell Cardiol 1990;22(Suppl 5):S31.

34- MATTE GS, DEL NIDO PJ. History and use of the del Nido Cardioplegía Solution at Boston Children's Hospital. JECT 2012;44:98-103.

35- FRANCICA A, TONELLI F, ROSSETTI C, TROPEA I, LUCIANI GB, FAGGIAN G, et al. Cardioplegía between evolution and revolution: from depolarizedcardiac arrest in adult cardiac surgery. J Clin Med 2021;10:4485-4498.

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.
Se solicita enviar su trabajo únicamente por vía electrónica a:
revistacardiologia@sochicar.cl.

Manuscritos
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 manuscrito debe incluirse en un archivo Word con formato carta, letra Times New Roman o Arial, tamaño letra 12 pt, interlineado a 1,5 líneas y con márgenes no menores a 3 cm. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página de título.
3. La extensión de los manuscritos, desde la Introducción hasta el fin de la Discusión, no debe sobrepasar las 3.000 palabras los "Artículos de Investigación" y 3.500 para los "Artículos de Revisión" y para los "Artículos Especiales". Los "Casos Clínicos" no deben sobrepasar las 1.500 palabras y las "Cartas al Editor" las 1000 palabras.
4. Se solicita enviar su trabajo únicamente por vía electrónica a:
revistacardiologia@sochicar.cl.
5. Los trabajos no deben ser enviados en formato de columnas.
6. Debe adjuntarse la responsabilidad de autoría firmada por todos los autores.
7. El texto del manuscrito deberá ser presentado de la siguiente forma:
7.1 Página título
7.2 Resumen (Español/Inglés)
7.3 Introducción
7.4 Métodos
7.5 Resultados
7.6 Conclusión
7.7 Agradecimientos
7.8 Referencias
7.9 Leyenda de figuras/tablas
7.10 Figuras
7.11 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 o conflicto de interés; 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.
Agregue en renglón separado un "título abreviado" de no más de 50 caracteres, que sintetice el título y pueda ser utilizado como "cabeza de página".

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

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

Material y Métodos / Pacientes y Métodos
Describa el tipo de estudio (randomizado, descriptivo, prospectivo, caso control, etc) y a los sujetos estudiados, especialmente su número. Explicite los métodos y técnicas utilizadas de modo suficiente como para que otros investigadores puedan reproducir sus resultados. Si los métodos son de uso habitual, limítese a nombrarlos o proporcione una referencia donde la técnica se explique con más detalle. Especifique si los procedimientos experimentales o aquellos trabajos que requirieron de "consentimiento informado" 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.
Idealmente, no entregue más de 30 referencias para los "Artículos de Investigación" y no más de 40 para los "Artículos de Revisión" o "Artículos Especiales". Para los "Casos Clínicos" no entregue más de 15 referencias y para las "Cartas al Editor" no más de 5. 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
Cada tabla y cada figura deben ir en hoja aparte.
En hoja separada, debe venir el título de cada tabla o figura con la leyenda que corresponda.

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.

Casos Clínicos
Se aceptarán casos excepcionales, que sean de interés general. Para su preparación utilice las instrucciones generales señaladas en los párrafos anteriores. Debe incluir un muy breve resumen en español e, idealmente, en inglés. Debe acompañarse de una adecuada bibliografía de no más de 15 referencias y de una breve revisión del tema. El número de figuras debe limitarse a 4 como máximo.

Cartas el Editor y otros
Se publicarán Cartas al Editor 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_____

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

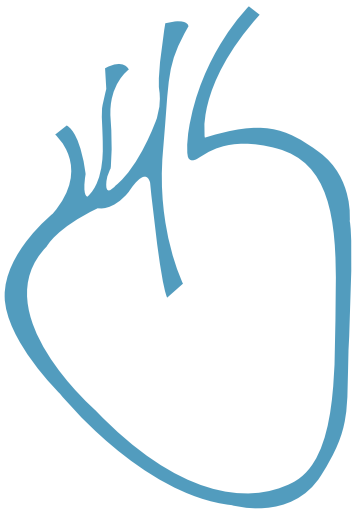
En la columna "Códigos de Participación" anoto las letras del código que designan / identifican mi participación personal en este trabajo, elegidas de la tabla siguiente:

Tabla: Códigos de participación

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

NOMBRE Y FIRMA DE CADA AUTOR CÓDIGOS DE PARTICPACIÓN

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