



Revista Chilena de Cardiología

Editorial

Sepúlveda L. Aniversario N° 75 de la Sociedad Chilena de Cardiología.

Trabajos de Investigación

Rojas J, et al. ECA2 en falla cardíaca.

Coello M, et al. Angioplastia de alto riesgo: Registro IMPELLA CP.

Torres C, et al. Cirugía de Ross en Chile, 25 años de seguimiento.

Series Clínicas

Vega J, et al. Miocardiopatía hipertrófica sin criterios de hipertrofia.

Casos Clínicos

Ibieta G, et al. Subexpansión de stent tratada con balón de Shockwave.

Revisión

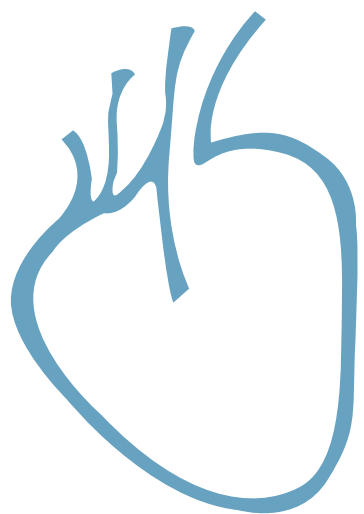
Palavecino R, et al. Precondicionamiento isquémico remoto.

Bahamondes JC, et al. Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea.

In Memoriam

Acevedo M, et al. In Memoriam del Dr. Ramón Corbalán Herreros.

Sociedad Chilena de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular





Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Presidente

Dr. Luis Sepúlveda Morales.

Vice-presidente

Dr. Jorge Jalil Milad.

Past president

Dr. Víctor Rossel Mariángel.

Directores 2022-2023

Dr. Alex Bittner Braemer.

Dra. Catherine Bravo Fuentes.

Dr. Ricardo Larrea Gómez.

Dr. Pablo Sepúlveda Varela.

Dr. José Luis Winter Del Río.

Directores 2023-2024:

Dr. Christian Backhouse Quintana.

Dr. Arnulfo Begazo González.

Dr. Rodrigo Hernández Vyhmeister.

Dr. Alejandro Paredes Cárdenas.

Dra. Marianella Seguel Ramírez.

Filiales

Presidente Filial Norte: Dr. Javier Labbé Zúñiga.

Presidente Filial V Región: Dr. Hugo Martínez Fernández.

Presidente Filial Concepción: Dr. Ervin Schumacher Cárdenas.

Presidente Filial Sur: Dr. Eduardo Garcés Flores.

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.

Secretaria

Karen Sepúlveda M.

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 Integrameca

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 Nazzari 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, Zürich, Suiza.

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

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

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

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

Dr. Scott Wright, FACC, FESC, FAHA, Mayo Clinic, Rochester, MN.



Índice

Editorial

-
- **75° Aniversario de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.** 140
Luis Sepúlveda.

Trabajos de Investigación

-
- **Enzima convertidora de angiotensina homóloga (ECA2) y actividad de ROCK en la falla cardíaca experimental.** 143

Joaquín Rojas, Jackeline Moya, José Vargas, Cristián Mancilla, Rodrigo Fernández, Luigi Gabrielli, Jorge Jalil, María Paz Ocaranza.

-
- **Registro multicéntrico Impella CP para shock cardiogénico o angioplastia de alto riesgo protegida en Chile.** 153

Marco Coello, Jorge Sandoval, Alejandro Rodríguez, César del Castillo, Nicolás Veas, Cristián Dauvergne, Álvaro Santibáñez, Martín Valdevenito, Mario Araya, Ángel Puentes, César Vargas, Pablo Ramírez, Rodrigo Muñoz, Manuel Méndez, Diego Godoy, José Winter, Marcio Alvarado.

-
- **Cirugía de Ross en Chile: Tasa libre de reoperación y supervivencia global en una cohorte de más de 10 años de seguimiento.** 161

Carlos Torres-Herrera, Miguel Puga-Tejada, Álvaro Heras Garafulich, Eduardo Turner González.

Series Clínicas

-
- **Miocardiopatía Hipertrófica en ausencia de criterios de hipertrofia. Serie de casos.** 172

Julián Vega Adaury, Jesús Urbina Romero, Pablo Alarcón Arias.



Casos Clínicos

-
- **Subexpansión de stent tratado con balón de Shockwave.** 179
Guillermo Ibieta, Luis Pérez, Jorge Gajardo, Reinaldo Venegas, Felipe Sepúlveda, Isabel Robles, Constanza Sandoval, Maricela Proboste.

Revisión

-
- **Precondicionamiento Isquémico Remoto: bases de la protección y resultados clínicos.** 183
Rodrigo Palavecino, Savka Valdebenito, Matías Torres, Gina Sánchez, Paulina Donoso.
-
- **Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea.** 190
Juan Carlos Bahamondes, Steffi Seitz.

In Memoriam

-
- **In Memoriam del Dr. Ramón Corbalán Herreros.** 198
Mónica Acevedo, Sergio Lavandero.



Summary

Editorial

-
- **75 th anniversary of the Chilean Cardiological Society.** 140
Luis Sepúlveda.

Research

-
- **ACE 2 and ROCK activity in experimental congestive heart failure.** 143
Joaquín Rojas, Jackeline Moya, José Vargas, Cristián Mancilla, Rodrigo Fernández, Luigi Gabrielli, Jorge Jalil, María Paz Ocaranza.

-
- **Use of Impella CP in high risk coronary angioplasty and cardiogenic shock: a registry.** 153
Marco Coello, Jorge Sandoval, Alejandro Rodríguez, César del Castillo, Nicolás Veas, Cristián Dauvergne, Álvaro Santibáñez, Martín Valdevenito, Mario Araya, Ángel Puentes, César Vargas, Pablo Ramírez, Rodrigo Muñoz, Manuel Méndez, Diego Godoy, José Winter, Marcio Alvarado.

-
- **Ross Surgery in Chile: Reoperation free and global survival rates after a 10 year follow up.** 161
Carlos Torres, Miguel Puga, Álvaro Heras, Eduardo Turner.

Clinical Series

-
- **Hypertrophic cardiomyopathy without traditional criteria for hypertrophy: A case series.** 172
Julián Vega, Jesús Urbina, Pablo Alarcón.



Clinical Cases

- ***Use of a Shockwave balloon to treat insufficient stent expansion.*** 179
Guillermo Ibieta, Luis Pérez, Jorge Gajardo, Reinaldo Venegas, Felipe Sepúlveda, Isabel Robles, Constanza Sandoval, Maricela Proboste.

Review

- ***Remote ischemic preconditioning: Bases and clinical results.*** 183
Rodrigo Palavecino, Savka Valdebenito, Matías Torres, Gina Sánchez, Paulina Donoso.
- ***Coronary artery surgery without extracorporeal circulation.*** 190
Juan Carlos Bahamondes, Steffi Seitz.

In Memoriam

- ***Ramón Corbalán Herreros, MD.*** 198
Mónica Acevedo, Sergio Lavandero.



Editorial

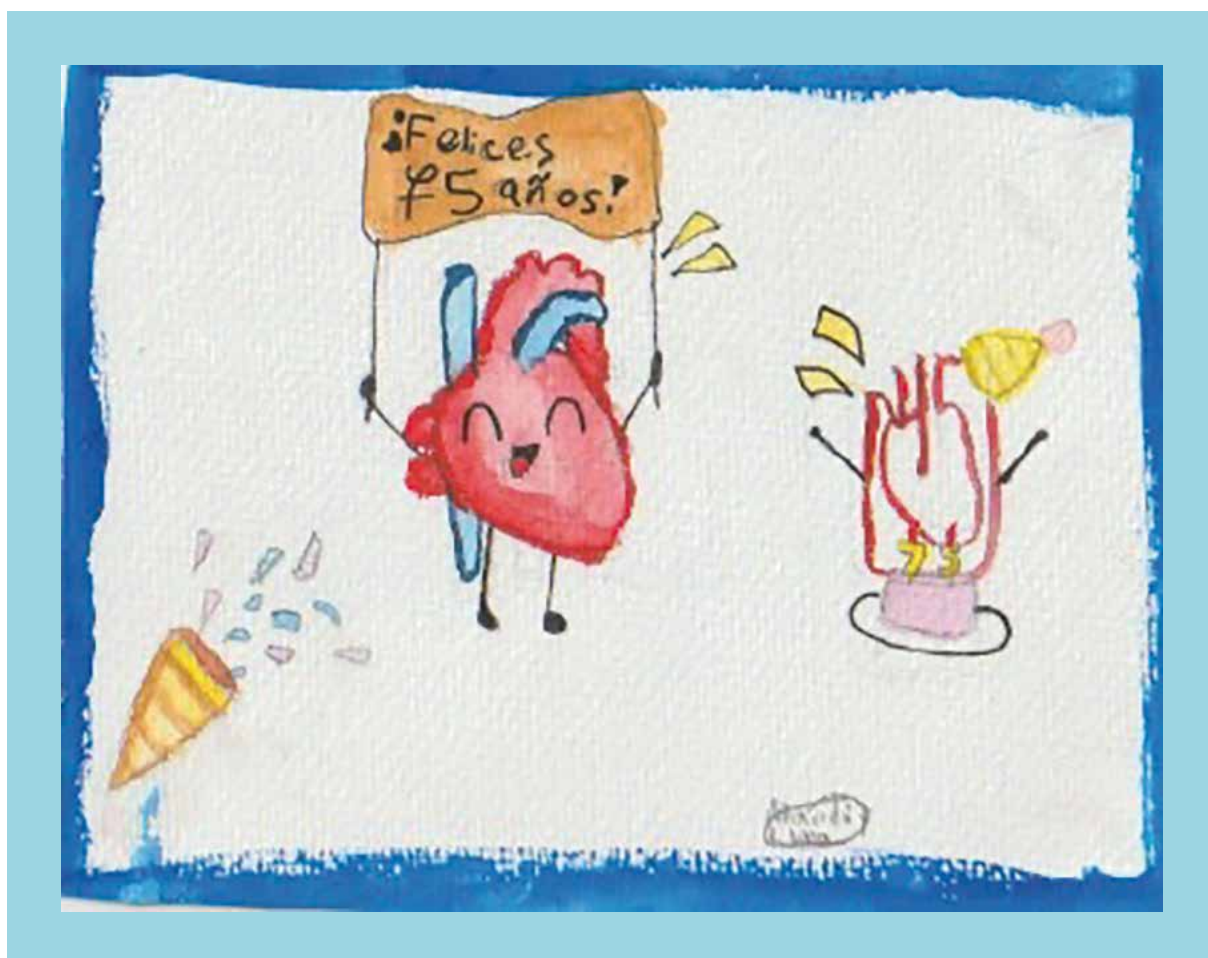
75º Aniversario de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Dr. Luis Sepúlveda Morales.

Presidente de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Recibido el 01 de octubre 2023 / Aceptado el 04 de noviembre 2023

Rev Chil Cardiol 2023; 42: 140-142



Desde su fundación en septiembre de 1948, la Sociedad de Cardiología ha sido testigo y protagonista de los avances impresionantes y revolucionarios de esta ciencia. Desde los primeros electrocardiogramas hasta las intervenciones de alta tecnología, nuestra Sociedad ha

sido un faro de conocimiento, colaboración y trabajo para mejorar la salud cardiovascular de los pacientes cardíacos en todo Chile.

Este año, cuando conmemoramos el 75º aniversario de nuestra Sociedad, quiero rendir homenaje a nuestros



fundadores y a todos los profesionales que, a lo largo de más de siete décadas, han trabajado incansablemente para avanzar en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, haciendo de SOCHICAR, una de las más importantes Sociedades científicas de nuestro país y de la Región. Cada uno de ustedes ha contribuido a esta causa noble, y juntos hemos construido un legado de excelencia y cuidado que perdurará en la historia de la medicina chilena.

La iniciativa de Hernán Alessandri, Jorge Ahumada, Rodolfo Armas, Gastón Chamorro, Mario del Fierro, Gastón Dusallant, Armando Illanes y otros 48 médicos que participaron en la fundación de una sociedad dedicada a la cardiología en Chile, es verdaderamente admirable. En un momento en que la cardiología aún estaba en sus primeros pasos en Chile, no existía la especialidad como tal y su decisión audaz de unirse para promover la investigación, la educación y la prevención en salud cardiovascular fue un hito importante en la historia de la medicina chilena. Desde 1948, 60 presidentes y sus equipos se han dedicado a desarrollar los objetivos que son la investigación, la educación continua a médicos, a otros profesionales y a la población.

El progreso de la cirugía en el campo cardiovascular hizo necesaria la creación de una Sociedad paralela a la de Cardiología y es así como pocos años después, en 1955, se asiste a la formación de la Sociedad Cardiovascular de Chile, cuyo primer presidente fue el Profesor Adolfo Escobar Pacheco, distinguido cirujano y profesor de anatomía. En 1976, durante la presidencia del Dr. Jaime Pérez Olea y con la activa participación del directorio, se acuerda la unión de ambas Sociedades que, a partir de esa fecha, recibe el nombre de Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Nuestra Sociedad ha promovido la excelencia clínica, ha impulsado la investigación y la educación en el campo de la cardiología. Hemos apoyado a generaciones de médicos jóvenes y estamos comprometidos con la formación continua y el desarrollo profesional. Desde que nació la Medicina, en tiempo de Hipócrates y hasta el presente, todos hemos sido alumnos de grandes maestros que nos ayudaron y formaron, así como también somos maestros de alumnos que un día serán los responsables de continuar mejorando la salud cardiovascular de nuestro país. SOCHICAR honra a estos hombres y mujeres con el título de Maestros de la Cardiología, con la calidad de Socios Honorarios o entregando a su cargo la Conferencia Zapata Díaz.

En 1982, el Dr. Alexis Lama con el apoyo de la filial

sur, lanzan el Boletín de Cardiología, revista dedicada a publicar las diferentes investigaciones en salud cardiovascular en Chile. El Boletín crece en números e importancia, y en 1987 se convierte en el órgano oficial de difusión de la sociedad, cambiando de nombre a Revista Chilena de Cardiología en 1989.

Nuestra geografía, una franja larga y angosta de tierra, estimuló la creación de Filiales, que facilitarían la reunión e intercambio de ideas y experiencias de los diferentes grupos cardiológicos. En 1977 se crea la Filial Valparaíso-Viña del Mar – V Región, y su primer Presidente fue el Dr. Jorge Bartolucci J. La Filial Concepción, VIII Región, inicia su actividad en 1979 dirigida por el Dr. Alfonso Olmos. La Filial Sur, que incluye las IX, X, XI, XII regiones se organiza en 1983 presidida por el Dr. Benjamín Stockins. Finalmente, surge la Filial Norte, en 1990 y su presidente fue el Dr. Guillermo Illanes B., continuando su actividad a fines de 2022 a cargo del Dr. Javier Labbé.

En la actualidad, la Sociedad está formada por 9 departamentos, 5 comités y los nuevos grupos de trabajo, Cardio-oncología y Salud Cardiovascular en la Mujer. Cada departamento organiza reuniones clínicas, cursos, jornadas y webinars donde participan expertos nacionales y extranjeros. Sin duda, el evento más importante de SOCHICAR es su congreso anual, que este año, su versión 59ª fue presidida por el Dr. Jorge Sandoval.

El prestigio de Sochicar le ha permitido crear una red de intercambio y amistad con importantes sociedades cardiológicas. Con American College of Cardiology (ACC), en especial con su Filial de Carolina del Norte, existe una relación de hermanamiento que permite diferentes actividades que benefician a nuestros socios, tales como Webinars, la presencia de distinguidos profesores en nuestro congreso, invitaciones a participar en los cursos y congresos del ACC y sin duda lo más importante, estadías de formación en centros de Carolina del Norte. Otra relación de colaboración importante para nuestra Sociedad es con la Sociedad Europea de Cardiología (SEC), que entrega becas de inscripción para participar en su Congreso a socios adherentes en formación y a cardiólogos menores de 40 años. La Sociedad Española invita a nuestros socios a convertirse, sin costo, en miembros de su entidad. La participación de Chile en las actividades de la, la Sociedad Sudamericana SIAC, es importante y destacada, participando en sus directorios y grupos de trabajo. Con las diferentes sociedades sudamericanas existe un intercambio activo y un trabajo conjunto para lograr una mejor salud car-



diovascular en la Región.

Educar y prevenir la mortalidad de enfermedades cardiovasculares en la población es otro de los objetivos de SOCHICAR, actividades que realiza a través de la Fundación dela Sociedad Chilena de Cardiología, que actualmente preside la Dra. Paola Varleta. El “Mes del Corazón”, operativos de salud, las revistas de educación a la comunidad y el uso de redes sociales han permitido llegar a más de 100.000 personas con consultas y exámenes gratuitos.

Con todo, Sochicar tiene grandes retos futuros. Debemos crecer, invitar e incluir a todos los equipos y profesionales que trabajan en salud cardiovascular. Es importante saber quienes, y cuantos somos, y qué tipo cardiólogo necesita Chile. Desde hace un par de años estamos trabajando en responder estas preguntas y esperamos mostrar los resultados pronto.

El mundo actual es globalizado, cambia y evoluciona rápidamente, siendo necesario que SOCHICAR acelere su modernización, aprovechando las ventajas que nos entrega la web y las redes sociales. Es importante que

el cambio incluya la revisión y actualización permanente de sus estatutos y reglamentos para estimular la participación de cardiólogos y médicos no especialistas, cardiocirujanos, enfermeras, kinesiólogos y tecnólogos médicos dedicados a la actividad cardiovascular. Temas como la Inteligencia Artificial, sus alcances y regulaciones, la investigación local y multicéntrica, deben ser prioritarios en nuestro trabajo diario y societario. Finalmente, debemos organizar registros que nos permitan conocer la realidad de los problemas de salud cardiovascular en Chile, y así, colaborar con las políticas de salud que benefician a nuestros pacientes.

En este aniversario N° 75, quiero agradecer a todos los miembros de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular por su contribución inestimable a la salud de nuestra nación. Los invito a ser socios activos, participativos y con sentido de pertenencia hacia nuestra sociedad. Sigamos trabajando juntos, con determinación y pasión, para lograr avances aún más significativos en los años venideros.



Enzima convertidora de angiotensina homóloga (ECA2) y actividad de ROCK en la falla cardíaca experimental.

Joaquín Rojas^{1,A}, Jackeline Moya^{1,B}, José Vargas², Cristián Mancilla^{1,A}, Rodrigo Fernández¹, Luigi Gabrielli^{1,3}, Jorge Jalil^{1,4}, María Paz Ocaranza^{1,3,4,B}

1 División Enfermedades Cardiovasculares, 2 División de Cirugía, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. 3 Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Universidad de Chile & Pontificia Universidad Católica de Chile. 4 Center for New Drugs for Hypertension (CENDHY), Universidad de Chile & Pontificia Universidad Católica de Chile. A Biólogo, B Bioquímico.

Financiamiento: FONDECYT 1161739, 1221585, Anillo ACT 192144, FONDAP 15130011

Recibido el 31 de mayo 2023 / Aceptado el 06 de noviembre 2023

Rev Chil Cardiol 2023; 42: 143-152

Antecedentes: La ECA2 ha mostrado ser un regulador esencial de la funcionalidad cardíaca. En un modelo experimental de insuficiencia cardíaca (IC) con Fier, modelo de coartación de aorta (COA), se encontró activación de la vía Rho-kinasa. La inhibición de esta vía con fasudil no mejoró el remodelado cardíaco ni la disfunción sistólica. Se desconoce en este modelo, si el deterioro de la función cardíaca y activación de la vía rho-kinasa se asocia con una disminución de la ECA2 cardíaca y si la inhibición de Rho-kinasa tiene un efecto sobre la expresión de ECA2.

Objetivo: Nuestro objetivo es determinar si en la falla cardíaca experimental por coartación aórtica, los niveles proteicos de ECA2 en el miocardio se asocian a disfunción sistólica y cual es su interacción con la actividad de ROCK en el miocardio.

Métodos: Ratones C57BL6J machos de 7-8 semanas se randomizaron en 3 grupos experimentales. Grupo COA por anudación de la aorta + vehículo; Grupo COA + Fasudil (100 mg/Kg día) por bomba osmótica desde la semana 5 post-cirugía; y grupo control o Sham. Se determinaron las dimensiones y función cardíaca por

ecocardiografía. Posterior a la eutanasia, se determinaron los niveles de ECA2 del VI por Western-blot y actividad de la Rho-kinasa

Resultados: En los grupos COA+vehículo y COA-FAS hubo deterioro de la función cardíaca, reflejada por la reducción de la FE ($47,9 \pm 1,53$ y $45,5 \pm 2,10$, $p < 0,05$, respectivamente) versus SHAM ($68,6 \pm 1,19$). Además, aumentaron las dimensiones cardíacas y hubo desarrollo de hipertrofia ($0,53 \pm 0,02$ / $0,53 \pm 0,01$, $p < 0,05$) medida por aumento de la masa cardíaca relativa respecto del grupo SHAM ($0,40 \pm 0,01$). En los grupos COA+vehículo y COA-FAS se encontró una disminución significativa del 35% en la expresión de ECA2 cardíaca respecto al grupo control.

Conclusiones: La disfunción sistólica por coartación aórtica se asocia con aumento de la actividad de Rho-kinasa y significativa disminución de la expresión de ECA2. La inhibición de Rho-kinasa no mejoró el remodelado cardíaco, la disfunción sistólica y tampoco modificó los niveles de ECA2 cardíaca.

Palabras clave: ECA2; Falla cardíaca; Coartación aórtica; Hipertrofia ventricular



ACE 2 and ROCK activity in experimental congestive heart failure.

Background: ACE2 has been described as an essential regulator of cardiac function. In an experimental model of heart failure (HF) and heart failure reduced ejection fraction (HFrEF), the aortic coarctation (COA) model, activation of the Rho-kinase pathway of cardiac remodeling was found. Inhibition of this pathway did not improve cardiac remodeling or systolic ventricular dysfunction. It is unknown in this model whether the impairment of cardiac function and activation of the rho-kinase pathway is associated with a decrease in ACE2 and whether rho-kinase inhibition has an effect on ACE2 expression.

Objective: To determine if in experimental heart failure due to aortic coarctation, ACE2 protein levels in the myocardium are associated with systolic dysfunction and what is its interaction with ROCK activity in the myocardium.

Methods: Male C57BL6J mice aged 7-8 weeks were divided into 3 groups and anesthetized: One group underwent COA+ vehicle; A second group COA + Fasudil (100 mg/Kg/d) by osmotic pump from week 5 post-surgery and; the third group, control(SHAM). Echocardiograms were performed to determine cardiac dimensions

and systolic function. Rats were then euthanized. Ventricular expression of ACE2, activity of the Rho-kinase pathway by MYPT-1 phosphorylation, relative cardiac mass, area and perimeter of cardiomyocytes were determined by Western blot.

Results: In both COA+vehicle and COA+FAS groups there was deterioration of cardiac function, reflected in the reduction of EF (47.9 ± 1.53 and 45.5 ± 2.10 , $p < 0.05$, respectively) versus the SHAM group (68.6 ± 1.19). In addition, cardiac dimensions and hypertrophy increased (0.53 ± 0.02 / 0.53 ± 0.01 , $p < 0.05$) due to increased relative cardiac mass compared to the SHAM group (0.40 ± 0.01). In the COA+vehicle and COA+FAS groups a significant decrease of 35% in cardiac ACE2 expression was found compared to the control group.

Conclusions: Systolic dysfunction due to aortic coarctation is associated with increased Rho-kinase activity and a significant decrease in ACE2 expression. Rho-kinase inhibition did not improve cardiac remodeling, systolic dysfunction, nor did it change cardiac ACE2 levels.

Keywords: ACE2; heart failure, aortic coarctation; ventricular hypertrophy.



Introducción:

La insuficiencia o falla cardíaca (IC) es una de las causas más importantes de hospitalización en todo el mundo con 3,6 millones de pacientes nuevos diagnosticados cada año¹. Un modelo preclínico de IC experimental en ratones, que simula de manera in vivo sus consecuencias, es la coartación aórtica (COA)². El modelo liga de forma física la aorta disminuyendo el flujo sanguíneo hacia los órganos, generando un deterioro de la función cardíaca por falla cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF)². El daño producido por la COA, genera una respuesta en el tejido conocida como remodelado cardiovascular (CV) por activación de la vía clásica del sistema renina angiotensina (SRA) y la vía Rho-kinasa (ROCK)³. Para esto, angiotensina (Ang) II actúa sobre su receptor tipo 1 (RAT1), activando río abajo a ROCK, una kinasa que fosforila blancos como p38 MAPK, proteínas de la familia ezrin, radixin, moesin y la fosfatasa de la miosina 1 (MYPT-1), induciendo el remodelado patológico⁴. Estudios previos en leucocitos circulantes de pacientes con IC, mostraron aumento de la actividad de la vía Rho-kinasa y mayores niveles circulantes de Ang II⁵. El bloqueo de la vía clásica del SRA, es una de las estrategias farmacológicas para disminuir el remodelamiento cardiovascular⁶. Se ha descrito en un modelo experimental de hipertensión, que la inhibición de ROCK con Fasudil, disminuye la actividad de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA), niveles circulantes de Ang II y el remodelamiento vascular adverso⁷. Mientras que, aumenta la actividad y expresión de la ECA homóloga o ECA2⁷ - regulador esencial de la función cardíaca⁸. Nuestro objetivo es determinar si en la falla cardíaca experimental por coartación aórtica, los niveles proteicos de ECA2 en el miocardio se asocian a disfunción sistólica y cual es su interacción con la actividad de ROCK en el miocardio.

Materiales y métodos:

La presente investigación corresponde a un subestudio dentro de un trabajo orientado a evaluar la activación de la vía RhoA/ROCK en la falla cardíaca del que se han conservado tejidos para análisis posteriores.

1. Modelo animal de falla cardíaca (IC) por coartación aórtica (COA). Esta investigación se realizó según la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio" publicado por el "National Institutes of Health" (NIH N° 85-23, 1985) y aprobada por el Comité Ético Científico para el Cuidado de Animales y Ambiente de la Pontificia Universidad Católica de Chile, N° 150807011. Se utiliza-

ron ratones machos *Mus musculus* C57BL6J inbreeding desde Jackson Laboratories. Los ratones se mantuvieron bajo condiciones controladas de luz, temperatura y humedad y recibieron agua y dieta normales (Chow diet, Prolab RMH3000; PMI feeds INC., St Louis, MO, USA). A las 12 semanas de vida los ratones fueron aleatorizados en 2 grupos experimentales: 1). Grupo control: ratones sometidos a procedimiento quirúrgico de anudación ficticia, denominado grupo SHAM (n=15), 2): Grupo COA, ratones sometidos a una cirugía de coartación aórtica a la altura del cayado (n=46). A las 5 semanas postcirugía los animales COA fueron aleatorizados a recibir vehículo (n=11) o fasudil en vehículo (COA-FAS, n=35, 100 mg/Kg día)¹¹ y los ratones SHAM recibieron vehículo. Todas las administraciones se realizaron por bomba osmótica durante 4 semanas. Como vehículo se usó suero fisiológico. Todos los grupos experimentales se mantuvieron en total por 9 semanas.

2. Dimensiones y función cardíaca. Se determinaron por ecocardiografía bidimensional sin sedación farmacológica, para reducir los posibles riesgos asociados a la sedación y los efectos de los fármacos en la función cardíaca⁹. Previo al ingreso al protocolo experimental los roedores fueron progresivamente acostumbrados al procedimiento. Los ecocardiogramas se realizaron al momento de la aleatorización antes de iniciar el protocolo experimental y después de 9 semanas post cirugía utilizando un equipo Philips iE33 con un transductor de 2,5 MHz⁹. Las determinaciones fueron realizadas en forma ciega de acuerdo a las recomendaciones de American Society of Echocardiography¹⁰. Se determinaron dimensiones de fin de sístole y fin de diástole del ventrículo izquierdo (VI), grosores de la pared del VI, diámetro de la aurícula izquierda y de la aorta ascendente y se calcularon la fracción de acortamiento y la fracción de eyección del VI, esta última con fórmula de Simpson.

3.- Obtención del tejido cardíaco. Los animales fueron anestesiados con ketamina/xilazina (35 y 7 mg/kg i.p., respectivamente). El corazón fue extraído y lavado en suero fisiológico, donde una parte del corazón fue fijado en formalina por 12 h y posteriormente incluido en parafina. El resto del tejido se congeló a -80°C⁹.

4. Evaluación de la hipertrofia cardíaca. Se evaluó a). Masa cardíaca relativa (MCR, g/cm), mediante la relación entre la masa del corazón (g) excluidas ambas aurículas y el largo de la tibia (LT, cm)⁸. b). Morfometría de car-



diomiocitos. Cortes transversales de la porción media del corazón (ambos ventrículos) de 5 μm grosor fueron teñidos con tinción de hematoxilina-eosina y analizados por microscopía de luz (Nikon Eclipse E400). Las imágenes fueron obtenidas con cámara Nikon DS Fi1 y proyectadas a un monitor para su posterior análisis mediante el software NIS-Element BR. Se midió el área (μm^2) y perímetro (μm) de los cardiomiocitos. Se analizaron al menos 100 células por animal de estudio, las cuales se ingresaron como células individuales al análisis estadístico ¹¹.

5. Determinación de los niveles cardiacos de ECA2 y actividad de ROCK por Western blot. Tejido del VI se homogenizó y lisó en tampón de lisis (50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 2 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA, 1% Triton X-100, and 10% glycerol) suplementado con inhibidores de proteasas (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ aprotinina, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ leupeptina, y 1 mM PMSF) e inhibidores de fosfatasa (4.5 mg/mL NaP_2O_7 , 10 mM NaF, and 1 mM Na_3VO_4) en hielo ¹². Igual cantidad de proteínas (25 μg) se cargaron y separaron en geles de SDS-page al 10% y posteriormente fueron transferidas a una membrana de nitrocelulosa. Después de bloquear la membrana con 5% BSA por 1 hora a temperatura ambiente, la membrana se incubó toda la noche a 4°C con los siguientes anticuerpos: anti ECA2 (RyD systems AF933, 1:500), o anti MYPT1 total (T), (BD 612164, 1:750), o anti MYPT1 fosforilada (P) en treonina (Millipore, ABS45, 1/750) ¹². Posteriormente, las membranas fueron lavadas e incubadas con sus respectivos anticuerpos secundarios por 2 hrs a temperatura ambiente ¹². La cantidad relativa de proteína se estimó por quimioluminiscencia (kit ECL plus, Perkin Elmer). Las imágenes digitalizadas

se analizaron densitométría usando el programa Image J (NIH, USA). Como control de carga se usó anti GAPDH monoclonal (sc-32233 1:10000) ¹².

7. Análisis estadístico de resultados. Los datos obtenidos se expresaron como promedio $\pm$ SEM. Los grupos experimentales estuvieron constituidos por 35 COA,¹¹ COA-FAS y 15 SHAM. Las comparaciones entre los grupos se realizaron por ANOVA de 1 vía seguido de prueba de Mann-Whitney. Los análisis estadísticos se realizaron usando el programa SPSS ²¹. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados:

1. Niveles de MYPT1-p y MYPT1-T cardíacos. La vía ROCK participa en el remodelamiento cardiaco adverso, esto es hipertrofia, fibrosis e inflamación. Al activarse ROCK, una de las proteínas que se fosforila es MYPT1. Por esta razón la fosforilación de MYPT1 se utiliza como un marcador de la activación de ROCK. En condiciones normales la proteína MYPT1 se encuentra desfosforilada. La Figura 1A muestra un Western blot representativo del aumento de los niveles proteicos de MYPT1-p en el grupo COA ($2,260 \pm 1,4$, figura 1B) respecto del grupo control SHAM ($0,999 \pm 0,7$, figura 1B). La administración de fasudil disminuyó los niveles proteicos de MYPT1 fosforilada ($0,661 \pm 0,2835$, figura 1B), a niveles similares al grupo control. Los niveles de MYPT1-T (figura 1A) no mostraron diferencias entre los 3 grupos experimentales.

2. Dimensiones y función cardíaca. La coartación aórtica disminuyó significativamente la fracción de eyección

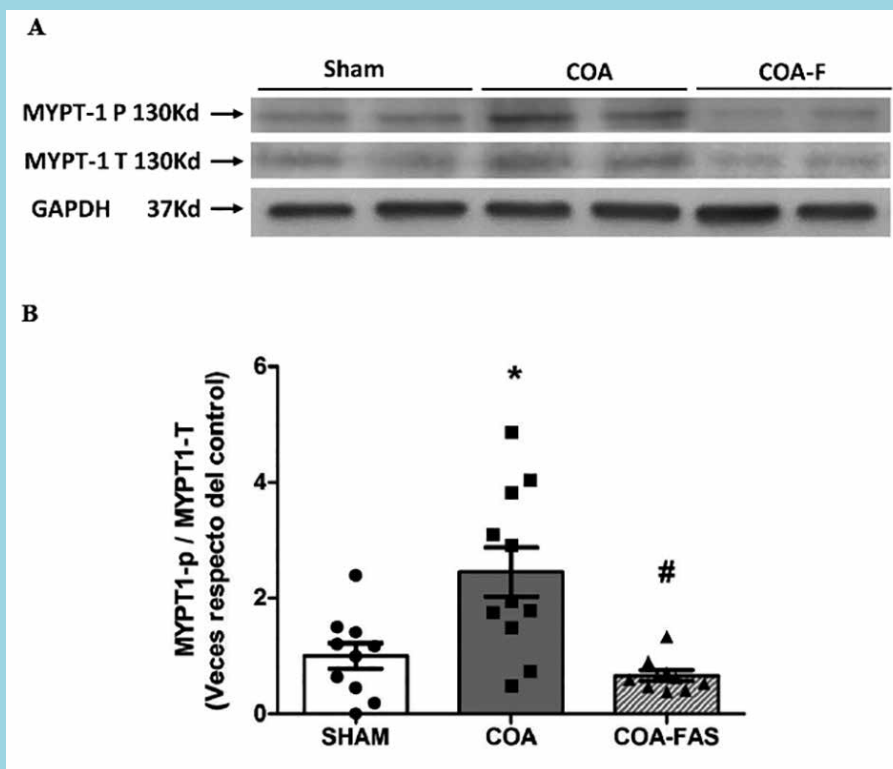
Tabla 1
Parámetros morfométricos y ecocardiográficos de ratones Sham y COA.

Parámetros cardiacos	SHAM	COA	COA-FAS
N	15	35	11
Fracción de Eyección (FE%)	$68,6 \pm 1,19$	$47,9 \pm 1,53^*$	$45,5 \pm 2,10^*$
Masa Cardíaca Relativa (MCR)	$0,40 \pm 0,01$	$0,53 \pm 0,02^*$	$0,53 \pm 0,01^*$
Diámetro Sistólica (mm)	$2,57 \pm 0,07$	$3,16 \pm 0,11^*$	$3,33 \pm 0,07^*$
Diámetro Diastólica (mm)	$3,68 \pm 0,06$	$3,97 \pm 0,10$	$4,12 \pm 0,05$
Pared Septal (mm)	$0,69 \pm 0,01$	$0,82 \pm 0,01^*$	$0,82 \pm 0,02^*$
Pared Posterior (mm)	$0,72 \pm 0,02$	$0,82 \pm 0,01^*$	$0,79 \pm 0,03^*$
Aurícula izquierda (mm)	$2,37 \pm 0,05$	$2,97 \pm 0,10^*$	$3,15 \pm 0,08^*$
Aorta ascendente (mm)	$1,45 \pm 0,03$	$1,73 \pm 0,02^*$	$1,79 \pm 0,05^*$

Los valores representan el promedio $\pm$ SEM. * $p < 0,05$ vs SHAM.



Figura 1.



Efecto de fasudil en la actividad de RhoA/ROCK de VI en ratones con coartación aórtica. La actividad de Rho A/ROCK se determinó por la fosforilación de su proteína blanco MYPT1-p versus MYPT1-T, tal como se describe en Métodos. Como control de carga se usó GAPDH. Fotografías representativas de Western blots para P-MYPT1, T- MYPT1 y GAPDH de los grupos experimentales. (A). Razón MYPT1-P/MYPT1-T. (B). Los valores corresponden al promedio $\pm$ SEM; n=10-12. Fas, fasudil (100 mg/kg). *p<0,05 vs SHAM, #p<0,05 vs COA, después de ANOVA

respecto al grupo control ($47,9 \pm 1,53$ versus $68,6 \pm 1,19$, respectivamente, Tabla 1). Mientras que, aumentó significativamente el diámetro sistólico, pared septal, pared posterior, aurícula izquierda y aorta respecto del grupo control (Figura 2 y tabla 1). Aunque el diámetro diastólico aumentó respecto al grupo control no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1). La administración de fasudil no modificó los parámetros ecocardiográficos como tampoco la disfunción sistólica de los animales con COA (Tabla 1).

La coartación aórtica aumentó significativamente la masa cardíaca relativa respecto al grupo control ($0,53 \pm 0,02$, versus $0,40 \pm 0,01$, respectivamente, Tabla 1). El tratamiento con fasudil no modificó la hipertrofia cardíaca ($0,53 \pm 0,02$, versus $0,53 \pm 0,01$, respectivamente, (Tabla 1).

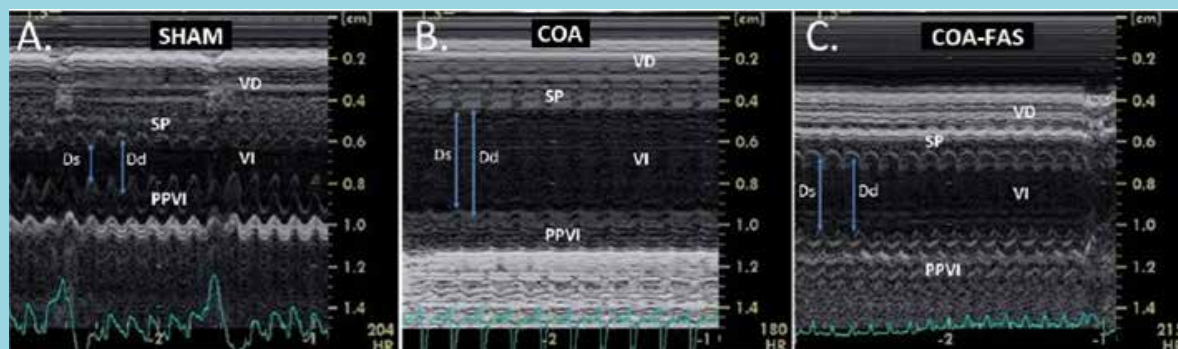
3. Área y perímetro de cardiomiocitos. Las Figuras 3

A y 3 B muestran los promedios de las 100 mediciones por animal ingresado en el estudio. La coartación aórtica aumentó significativamente tanto el perímetro como el área de los cardiomiocitos respecto al grupo control (figura 3A, $49,10 \pm 5,54$ versus $47,37 \pm 4,62$ μm , respectivamente, (Figura 3B) y ($164,9 \pm 35,34$ versus $152,7 \pm 27,54$ μm^2). El tratamiento con Fasudil disminuyó significativamente tanto el área y perímetro de los cardiomiocitos, a niveles por menores que el grupo control (Figura 3 A y B).

4. Niveles de ECA2 cardíaca. La Figura 4A muestra el Western blot representativo de los niveles proteicos de ECA2 cardíaca de los tres grupos experimentales. El grupo COA mostró una disminución significativa del 35% de los niveles de ECA2 respecto al grupo control ($0,684 \pm 0,12$ versus $1,00 \pm 0,2$). La inhibición de la ROCK por Fasudil no modificó la disminución producida por la coartación



Figura 2.



Efecto de fasudil en los parámetros ecocardiográficos de ratones con coartación aórtica. Imágenes en modo M son representativas de cada grupo experimental:

(A) SHAM, (B) COA, (C) COA-FAS (100 mg/Kg día). Abreviaturas, Dd: diámetro diastólico, Ds: diámetro sistólico, PPVI: pared posterior del ventrículo izquierdo, SP: pared septal, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo.

aórtica ($0,684 \pm 0,12$ versus $0,604 \pm 0,14$, respectivamente, Figura 4B).

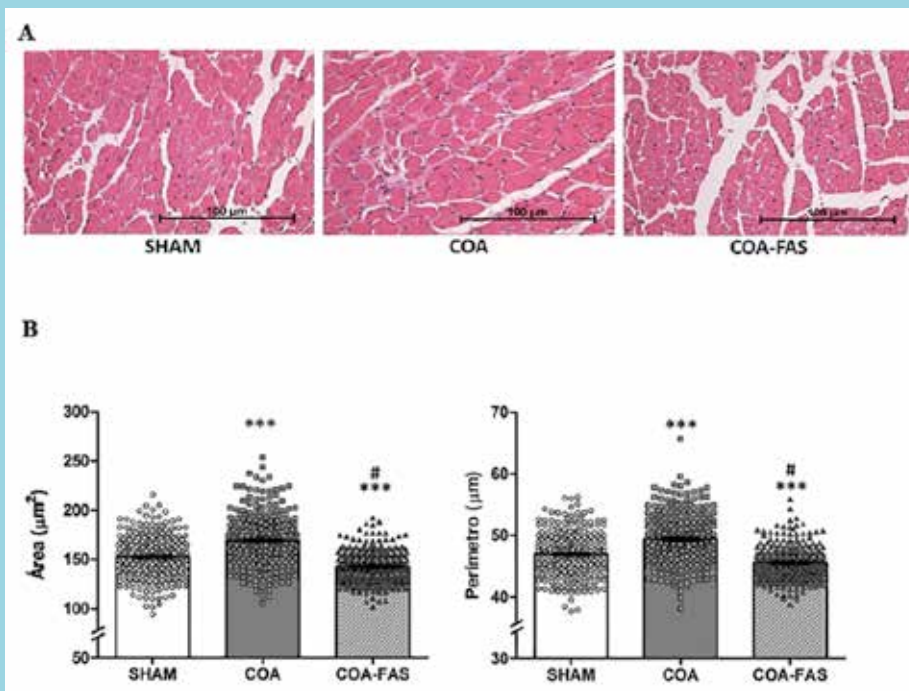
5. Relación entre niveles de ECA2 cardíaca y la fracción de eyección. Se observó una correlación lineal directa y significativa entre los niveles de ECA2 cardíaco

y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de los grupos experimentales (Figura 5, $r = 0,5829$, $p = 0,007$).

Discusión:

Los principales resultados de este estudio muestran que, en la falla cardíaca con fracción de eyección reducida, in-

Figura 3.

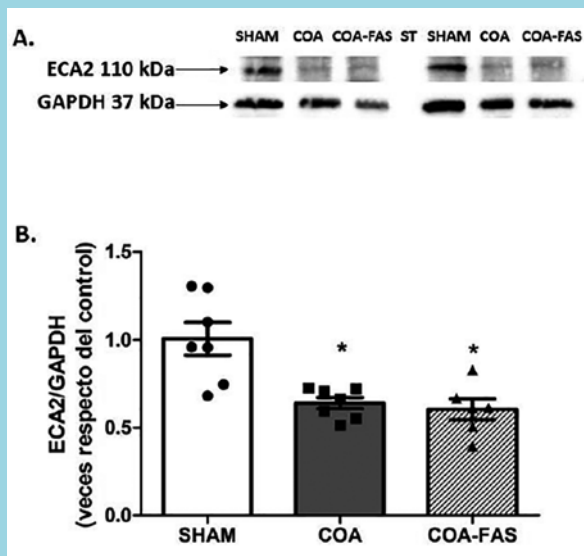


Fasudil disminuye área y perímetro de cardiomiocitos de ratones con COA.

A) Imágenes representativas de cortes histológicos de VI, teñidos con hematoxilina-eosina (400X, escala barra= 100 μ m) de ratones Sham, COA + vehículo y COA+ Fasudil (100 mg/kg día). Resultados representan el promedio $\pm$ SEM, sham (n=14), COA+vehículo (n=15) y FAS (n=13). ***p <0,0001 vs SHAM, #p <0,0001 vs COA.



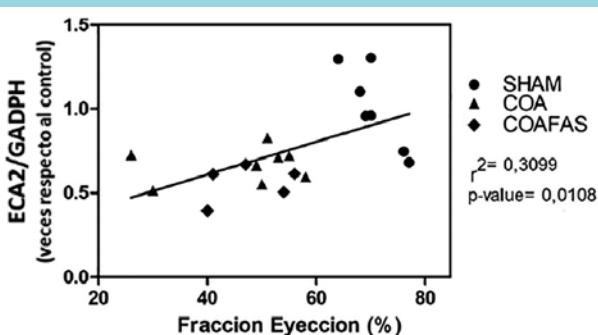
Figura 4.



Efecto de Fasudil sobre la expresión de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2) en ventrículo izquierdo. A) Imagen representativa de los niveles proteicos de ECA2 de ratones SHAM, COA y COA-FAS. Como control de carga se usó GAPDH. ST corresponde a estándar de peso molecular. B) Representación gráfica de los niveles de ECA 2 promedio $\pm$ SEM, $n=7-8$ por grupo. * $p<0,05$ vs SHAM.

ducida experimentalmente por coartación de la aorta torácica (COA), se produce a nivel cardiaco activación de la vía ROCK, hipertrofia, aumento del área y perímetro de los cardiomiocitos, aumento de los grosores de pared

Figura 5.



Relación entre la fracción de eyección del VI y los niveles proteicos de ECA2 en el VI de ratones con coartación aórtica. La correlación entre el cambio de la fracción de eyección y los niveles proteicos de ECA2 de los ratones Sham, COA+vehículo y COA- Fas se determinaron simultáneamente ($r = 0,583$, $p < 0,01$). Para las correlaciones se usó método de Spearman con el programa estadístico SPSS 21.0.

posterior y septal del VI y disminución a nivel cardíaco de los niveles proteicos de ECA2. La inhibición de ROCK cardíaca por fasudil disminuyó la hipertrofia de los cardiomiocitos pero no modificó la función sistólica del VI deteriorada ni los niveles cardíacos reducidos de ECA2. Los niveles de ECA2 cardíaco se correlacionaron directamente con la fracción de eyección de VI.

En pacientes con hipertrofia ventricular izquierda hipertensiva y en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) hay activación de la vía de la ROCK en leucocitos circulantes, que se asocia a mayor remodelado ventricular patológico y disminución de la función contráctil del VI ^{5,13,14}. Al respecto la activación del sistema simpático y SRA contribuyen a la remodelación cardíaca patológica y a la progresión de la enfermedad. Ambos sistemas neurohormonales promueven la activación de la vía de señalización RhoA/ROCK que activa varias proteínas intracelulares, promoviendo la hipertrofia cardíaca, la disfunción ventricular, fibrosis, inflamación y apoptosis ^{5,13,14}. Esta vía también modula la presión arterial mediante la regulación de la contracción del músculo liso ^{5,13,14}.

La relación entre la activación de la vía RhoA/ROCK y SRA fue evaluada en ratas Brown Norway que se caracterizan por tener altos niveles de ECA, y Ang II, determinados genéticamente y función cardíaca normal con aumento de la fosforilación de MYPT1 miocárdica y en leucocitos circulantes ¹⁵. El tratamiento con fasudil disminuyó la activación de RhoA/ROCK al nivel del grupo control ¹⁵.

Nuestros resultados en un modelo experimental de IC con fracción de eyección reducida por coartación aórtica (una sobrecarga de presión con resistencia fija) muestran activación de RhoA/ROCK cardíaca y bajos niveles de ECA2 en el miocardio. El tratamiento con el inhibidor de ROCK fasudil durante 4 semanas no modificó las dimensiones aumentadas ni la contractilidad reducida del VI como tampoco niveles cardíacos disminuidos de ECA2. Es muy posible que la inhibición de ROCK no sea capaz de prevenir o revertir este remodelado patológico en presencia de una sobrecarga con resistencia mecánica fija a la eyección VI, similar a la estenosis aórtica, a diferencia de lo que ocurre por ejemplo en un modelo experimental de infarto al miocardio en ratas en que sí hemos observado un impacto positivo al inhibir ROCK sobre la función sistólica VI ¹⁶. En este sentido, resultados previos en nuestro grupo en el modelo experimental de remodelamiento patológico post infarto al miocardio (IAM) en rata se observó que mecanismos relevantes en los cuales interactúa la activación temprana de ROCK asociados al deterioro de la función sistólica del VI son la hipertrofia, fibrosis, la fosforilación



de ERK y del factor transcripcional GATA-4 a nivel cardíaco. La inhibición de ROCK con fasudil en este modelo de disfunción sistólica VI sin una resistencia fija mejoró significativamente la función sistólica del VI y normalizó estos mecanismos alterados¹⁶.

De manera interesante, fasudil en los ratones con coartación aórtica disminuyó la hipertrofia de los cardiomiocitos, tanto el área como el perímetro, sin modificar la masa VI. No hemos determinado sin embargo en este estudio modificaciones en el nivel de fibrosis miocárdica ni del volumen extracelular, lo que que podría haber complementado mejor esta discrepancia entre la ausencia de disminución de la masa VI y la disminución del área perímetro de los cardiomiocitos observadas.

Estudios de pérdida y ganancia de función en modelos experimentales han definido un rol protector de la ECA2 en la IC, hipertensión sistémica y pulmonar, infarto al miocardio y complicaciones de las enfermedades cardiovasculares diabéticas¹⁷⁻²⁰. Al respecto, Huentelman et al.²¹ administraron un vector lentiviral que sobreexpresaba ECA2 (Rlenti ECA2+) en el interior del VI de ratas de 5 días de edad, y posteriormente se les administró Ang II, para inducir hipertensión, o suero salino por 4 semanas. Como controles se usaron ratas sometidas a un procedimiento experimental similar pero infectadas con un vector lentiviral que sobreexpresaba GFP (Rlenti GFP). La administración de Ang II aumentó significativamente la presión arterial en ratas Rlenti ECA2 y en Rlenti GFP. Mientras que la sobreexpresión de ECA2 en el VI disminuyó significativamente el desarrollo de hipertrofia ventricular y fibrosis miocárdica inducidas por Ang II.

Otro estudio, sobre-expresó el gen de la ECA2 en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y controles Wistar Kyoto (WKY) mediante la administración intra-ventricular del vector lentiviral de la ECA2 de origen murino. La transferencia génica de la ECA2 disminuyó significativamente el grosor de la pared ventricular izquierda y la fibrosis perivascular en las ratas SHR-lenti-ECA2 vs ratas controles infectadas con lentivirus que sobreexpresan GFP²². Raizada et al., utilizando un lentivirus ECA2, mostraron que la sobreexpresión de ECA2 previene la fibrosis y la hipertrofia miocárdica en ratas SHR y el remodelamiento después un infarto al miocardio²³. Por su parte, Yamamoto et al.²⁴ mostraron que la delección del gen de la ECA2, aumentó la disfunción cardíaca inducida por sobrecarga de presión y el remodelamiento del VI asociado al aumento de los niveles de Ang II y activación del receptor tipo 1 de Ang II. Recientemente, la ECA2 ha despertado un gran interés como el receptor celular del SARS-CoV-2,

virus causante del COVID-19²⁵. La ECA2 ofrece protección en lesiones pulmonares agudas, sugiriendo que, aunque facilita la entrada viral en el superficie epitelial, el eje ECA2/Ang (1-7) puede ser cuidadosamente manipulado para mitigar las lesiones tisulares inducidas por el SARS-CoV-2²⁶. En modelos experimentales de enfermedad pulmonar, ECA2 catalíticamente activa alivia la lesión pulmonar y daño vascular^{27, 28} y previene la hipertensión pulmonar, disminuye la fibrosis, remodelado arterial y mejora el rendimiento del ventrículo derecho²⁹ debido a una combinación de acción directa en los pulmones como también en el eje intestino-pulmón^{28, 30}. En dos ensayos clínicos de fase II, se demostró la administración de ECA2 redujo la inflamación sistémica y desplazó el equilibrio del péptido Ang II hacia Ang (1-7)³¹.

En el corazón la ECA2 se localiza en los cardiomiocitos, fibroblastos, tejido adiposo del epicardio, pericitos y en el endotelio vascular coronario^{32, 33}.

La ECA2 se describe como un regulador maestro del SRA principalmente por convertir Angs I y II en los péptidos cardioprotectores Angs (1-9) y (1-7)^{11, 34}, respectivamente. Su efecto cardioprotector se ha determinado por su acción de 1) transformar Ang I en Ang-(1-9), limitando la acción de la ECA en su sustrato, 2) disminuir los efectos de Ang II y 3) formación de Ang-(1-7). Los efectos benéficos del eje ECA2/Ang-(1-7) se determinaron el bloquear el receptor Mas de Ang-(1-7) por A779 lo cual previno el efecto cardioprotector de la ECA2 recombinante en un modelo murino de disfunción sistólica³⁵.

Mientras que, el efecto cardioprotector del eje ECA2/Ang-(1-9) se determinó al bloquear el receptor tipo 2 de Ang II (RAT2)^{7, 11, 36, 37}.

Estudios previos han mostrado que la inhibición de la vía RhoA/ROCK por fasudil disminuyó la presión arterial y la actividad de la ECA. Simultáneamente, fasudil aumentó la actividad de la ECA2 y los niveles de Ang-(1-9) en el plasma y la pared aórtica, sin modificar los niveles plasmáticos de Ang-(1-7)⁷.

Limitaciones del estudio. Al tratarse de un subestudio, como se ha mencionado, existen algunas limitaciones. Habría sido interesante evaluar en el modelo experimental de coartación aórtica los niveles circulantes y en VI de Ang II, Ang-(1-9) y Ang-(1-7) y el efecto de fasudil en los niveles de estos péptidos. Igualmente resulta interesante determinar las actividades de ECA, ECA2 y los niveles de estos péptidos durante el periodo de instalación de la disfunción sistólica y el efecto de fasudil en igual periodo de evaluación. Por otro lado una evaluación más integral del remodelado miocárdico (fibrosis, volumen extracelular)



podrían haber contribuido a una explicación más acabada de las presentes observaciones. También podría haber ayudado a explicar mejor estos mecanismos la evaluación de la función VI, ROCK y ECA2 retirando la coartación después de un tiempo.

En conclusión, la disfunción sistólica por coartación aór-

tica y remodelamiento cardíaco adverso se asocia con aumento de la actividad de Rho-quinasa miocárdica y a una disminución significativa de la expresión de ECA2. La inhibición de Rho-quinasa no mejoró el remodelado cardíaco, la disfunción sistólica y tampoco modificó los niveles de ECA2 cardíaca.

Referencias

1. SIMMONDS S.J, CUIJPERS I, HEYMANS S, JONES E.A.V. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding. *Cells*. 2020; 9: 242.
2. VAIKUNTH SS, LUI GK. Heart failure with reduced and preserved ejection fraction in adult congenital heart disease. *Heart Fail Rev*. 2020; 25: 569-581.
3. DO E Z, FUKUMOTO Y, SUGIMURA K, MIURA Y, TATEBE S, YAMAMOTO S, et al. Rho-kinase activation in patients with heart failure. *Circ J*. 2013; 77 :2542-2550.
4. CARREÑO JE, APABLAZA F, OCARANZA MP, JALIL JE. Cardiac hypertrophy: molecular and cellular events. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59: 473-486.
5. OCARANZA MP, MOYA J, JALIL JE, LAVANDERO S, KALERGIS AM, MOLINA C, et al. Rho-kinase pathway activation and apoptosis in circulating leucocytes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *J Cell Mol Med*. 2020; 24: 1413-1427.
6. FERRARIO CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2006; 7: 3-14.
7. OCARANZA MP, RIVERA P, NOVOA U, PINTO M, GONZÁLEZ L, CHIONG M, LAVANDERO S, JALIL JE. Rho kinase inhibition activates the homologous angiotensin-converting enzyme-angiotensin-(1-9) axis in experimental hypertension. *J Hypertens*. 2011; 29: 706-715.
8. CRACKOWER MA, SARAO R, OUDIT GY, YAGIL C, KOZIERADZKI I, SCANGASE, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002 ; 417: 822-828.
9. LONIS A, MOYA J , JALIL JE, OCARANZA MP, RIGOTTI A, GABRIELLI L. Remodelado cardíaco en el modelo preclínico de falla cardíaca isquémica experimental por dislipidemia en el ratón SR-B1 KO/ApoEWR6 1h/h. *Rev. Chil. Cardiol*. 2020; 39: 24-33.
10. LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB, FLACHSKAMPF FA, FOSTER E, PELLIKKA PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18: 1440-1463.
11. OCARANZA MP, LAVANDERO S, JALIL JE, MOYA J, PINTO M, NOVOA U, et al. Angiotensin-(1-9) regulates cardiac hypertrophy in vivo and in vitro. *J Hypertens*. 2010 ;28:1054-64.
12. GONZALEZ L, NOVOA U, MOYA J, GABRIELLI L, JALIL JE, GARCÍA L, et al. Angiotensin-(1-9) reduces cardiovascular and renal inflammation in experimental renin-independent hypertension. *Biochem Pharmacol*. 2018;156:357-370.
13. GABRIELLI L, WINTER JL, GODOY I, MCNAB P, PADILLA I, CORDOVA S, RIGOTTI P, NOVOAU, MORA I, GARCÍA L, OCARANZA MP, JALIL JE.. Increased rho-kinase activity in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens*. 2014; 27: 838-845.
14. OCARANZA MP, GABRIELLI L, MORA I, GARCIA L, MCNAB P, GODOY I, BRAUN S, CORDOVA S, CASTRO P, NOVOA U, CHIONG M, LAVANDERO S, JALIL JE.. Markedly increased Rho-kinase activity in circulating leukocytes in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2011 ;161: 931-937.
15. FIERRO C, NOVOA U, GONZÁLEZ V, OCARANZA MP, JALIL JE. Simultaneous Rho kinase inhibition in circulating leukocytes and in cardiovascular tissue in rats with high angiotensin converting enzyme levels. *Int J Cardiol*. 2016; 215: 309-17.



16. MERA C, GODOY I, RAMIREZ R, MOYAJ, OCARANZA MP, JALIL J. La inhibición de Rho quinasa post infarto mejora el remodelado y la función ventricular: mecanismos involucrados a nivel preclínico. *Rev. Chil. Cardiol.* 2017;36:209-220.
17. PATEL VB, ZHONG JC, GRANT MB, OUDIT GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res.* 2016; 118: 1313–1326
18. SHENOY V, KWON KC, RATHINASABAPATHY A, LIN S, JIN G, SONG C, et al. Oral delivery of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-(1-7) bioencapsulated in plant cells attenuates pulmonary hypertension. *Hypertension.* 2014; 64:1248–1259.
19. BASU R, POGLITSCH M, YOGASUNDARAM H, THOMAS J, ROWE BH, OUDITGY. Roles of angiotensin peptides and recombinant human ACE2 in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 805–819.
20. MUKERJEE S, GAO H, XU J, SATO R, ZSOMBOK A, LAZARTIGUES E. ACE2 and ADAM17 interaction regulates the activity of presympathetic neurons. *Hypertension.* 2019; 74: 1181–1191.
21. HUENTELMAN MJ, GROBE JL, VAZQUEZ J, STEWART JM, MECCA AP, KATOVICH MJ, et al. Protection from angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis by systemic lentiviral delivery of ACE2 in rats. *Exp Physiol.* 2005; 90: 783-90.
22. DÍEZ-FREIRE C, VÁZQUEZ J, CORREA DE ADJOUNIAN MF, FERRARI MF, YUAN L, SILVER X, et al. ACE2 gene transfer attenuates hypertension-linked pathophysiological changes in the SHR. *Physiol Genomics.* 2006; 27: 12-19.
23. DER SARKISSIAN S, GROBE JL, YUAN L, NARIELWALA DR, WALTER GA, KATOVICH MJ, et al. Cardiac overexpression of angiotensin converting enzyme 2 protects the heart from ischemia-induced pathophysiology. *Hypertension.* 2008; 51: 712- 718.
24. YAMAMOTO K, OHISHI M, KATSUYA T, ITO N, IKUSHIMA M, KAIBE M, et al. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates pressure overload-induced cardiac dysfunction by increasing local angiotensin II. *Hypertension.* 2006; 47: 718-726.
25. YAN R, ZHANG Y, LI Y, XIA L, GUO Y, ZHOU Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367:1444-1448.
26. KUBA K, IMAI Y, RAO S, GAO H, GUO F, GUAN B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005; 11: 875–879.
27. IMAI Y, KUBA K, RAO S, HUAN Y, GUO F, GUAN B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436:112–116.
28. REY-PARRA GJ, VADIVEL A, COLTAN L, HALL A, EATON F, SCHUSTER M, et al. Angiotensin converting enzyme 2 abrogates bleomycin-induced lung injury. *J Mol Med (Berl).* 2012;90:637–647.
29. SHENOY V, KWON KC, RATHINASABAPATHY A, LIN S, JIN G, SONG C, et al. Oral delivery of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-(1-7) bioencapsulated in plant cells attenuates pulmonary hypertension. *Hypertension.* 2014; 64:1248–1259.
30. KIM S, RIGATTO K, GAZZANA MB, KNORST MM, RICHARDS EM, PEPINE CJ, et al. Altered gut microbiome profile in patients with pulmonary arterial hypertension. *Hypertension.* 2020;75:1063–1071.
31. KHAN A, BENTHIN C, ZENO B, ALBERTSON TE, BOYD J, CHRISTIE JD, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2017; 21: 234.
32. PATEL VB, ZHONG JC, FAN D, BASU R, MORTON JS, PARAJULI N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a critical determinant of angiotensin II-induced loss of vascular smooth muscle cells and adverse vascular remodeling. *Hypertension.* 2014;64:157– 164.
33. PATEL VB, MORI J, MCLEAN BA, BASU R, DAS SK, RAMPRASATH T, et al. ACE2 deficiency worsens epicardial adipose tissue inflammation and cardiac dysfunction in response to diet-induced obesity. *Diabetes.* 2016; 65: 85–95.
34. WANG K, GHEBLAWI M, OUDIT GY. Angiotensin Converting Enzyme 2: A Double-Edged Sword. *Circulation.* 2020; 142: 426-428.
35. PATEL VB, TAKAWALE A, RAMPRASATH T, DAS SK, BASU R, GRANT MB, et al. Antagonism of angiotensin 1-7 prevents the therapeutic effects of recombinant human ACE2. *J Mol Med (Berl).* 2015;93:1003–1013.
36. FLORES-MUÑOZ M, GODINHO BM, ALMALIK A, NICKLIN SA. Adenoviral delivery of angiotensin-(1-7) or angiotensin-(1-9) inhibits cardiomyocyte hypertrophy via the mas or angiotensin type 2 receptor. *PLoS One.* 2012;7:e45564.
37. FLORES-MUNOZ M, WORK LM, DOUGLAS K, DENBY L, DOMINICZAK AF, GRAHAM D, et al. Angiotensin-(1-9) attenuates cardiac fibrosis in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat via the angiotensin type 2 receptor. *Hypertension.* 2012;59:300–307.



Registro multicéntrico Impella CP para shock cardiogénico o angioplastia de alto riesgo protegida en Chile

Marco Coello¹; Jorge Sandoval²; Alejandro Rodríguez^{6,7}; César del Castillo¹; Nicolás Veas^{2,11}; Cristián Dauvergne²; Álvaro Santibáñez⁴; Martín Valdevenito³; Mario Araya^{2,9}; Ángel Puentes^{5,12}; César Vargas⁸; Pablo Ramírez⁵; Rodrigo Muñoz²; Manuel Méndez¹¹; Diego Godoy¹; José Winter²; Marcio Alvarado¹⁰.

1. Hospital de la Dirección Previsional de Carabineros de Chile.

2. Clínica Alemana, Chile.

3. Complejo Asistencial Dr. Sotero del Río.

4. Doctorado en Biomedicina. Universidad de Chile. Hospital Regional Libertador Bernardo O'Higgins. Rancagua. Chile.

5. Hospital San Juan de Dios, Chile.

6. Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK.

7. Escuela de Medicina, Universidad Internacional del Ecuador, Ecuador.

8. Clínica Alemana Osorno, Chile.

9. Hospital Militar de Santiago, Chile.

10. Clínica Isamédica Rancagua, Chile.

11. Clínica BUPA Santiago, Chile.

12. Clínica Dávila, Chile.

El presente trabajo no ha recibido fondos de ninguna institución pública o privada.

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Recibido el 13 de noviembre de 2023/ Aceptado el 14 de diciembre 2023

Rev Chil Cardiol 2023; 42: 153-160

Antecedentes: El Shock Cardiogénico (SC) y las Angioplastias de Alto Riesgo (AAR) están asociadas con altas tasas de mortalidad. El uso del dispositivo Impella CP podría reducir el riesgo de muerte en estos escenarios. En Chile no existen reportes evaluando el uso del dispositivo Impella CP.

Objetivo: Analizar los desenlaces clínicos en pacientes que fueron sometidos al uso del dispositivo Impella CP por SC o por AAR.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en 17 pacientes, los cuales representan el total de implantes realizados en el país, entre octubre 2021 y agosto 2023. Se describió las características, demográficas, procedimentales y después del implante. Se estimó la mortalidad general y se identificaron factores asociados.

Resultados: La edad de los pacientes fue $69 \pm 3,7$

años y 88,2% fueron hombres. El 64,7% recibió el dispositivo por SC y 35,3% por AAR. Dentro de las comorbilidades estudiadas, la hipertensión arterial fue la más frecuente, 94,1%. Un 58,8% de los pacientes fueron revascularizados a través de la arteria radial. El 29,4% recibió el dispositivo previo a la angioplastia y 70,6% lo recibió después. El 47,1% de las angioplastias fue guiada por imágenes. En 11,8% de ellos se realizó litotricia intracoronaria y 5,9% por ablación intracoronaria. Los pacientes estuvieron $13 \pm 3,4$ días con el soporte. La mortalidad global fue de 41,2%.

Conclusiones: El uso del dispositivo Impella presentó pocas complicaciones vasculares. La mortalidad asociada con su colocación en Chile fue relativamente similar con la reportada en la literatura.

Palabras clave: Impella CP; Shock Cardiogénico; Angioplastias de Alto Riesgo; Chile

Correspondencia:

Dr. Marco Coello.

marco.coello@hospitaldipreca.cl; drcoello0320@hotmail.com



Use of Impella CP in high risk coronary angioplasty and cardiogenic shock: a registry

Background: Cardiogenic shock and high-risk Angioplasty are associated with a high mortality rate. Using the Impella CP device could reduce the risk of death in these scenarios. In Chile, there are no studies evaluating the use of the Impella CP device.

Objective: To analyse the clinical outcomes in patients who have undergone placement of the Impella CP device for cardiogenic shock and high-risk angioplasties.

Methods: A retrospective study was carried out on 17 patients, which represent the total number of implants performed in the country, between October 2021 and August 2023. The demographic, procedural and post-implant characteristics were described. Overall mortality and associated factors were identified.

Results: The age was 69 ± 3.7 years, where 88.2%

were men. 64.7% of patients received the device by SC and 35.3% by AAR. Among the comorbidities studied, arterial hypertension was the most frequent with 94.1%. 58.8% of patients were revascularized through the radial artery. 29.4% of patients received the device before angioplasty and 70.6% received it afterwards. 47.1% of angioplasties were image-guided, 11.8% had intracoronary lithotripsy, and 5.9% had intracoronary ablation. The patients spent 13 ± 3.4 days with the support. Overall mortality was 41.2%.

Conclusion: use of the Impella device was associated with few vascular complications. Mortality associated with use of the Impella device in Chile was similar to that previously reported in other studies.

Keywords: Impella CP; Cardiogenic Shock; High Risk Angioplasties; Chile.



Introducción:

El SC y las AAR están asociadas a una alta tasa de morbilidad y mortalidad hospitalaria, especialmente en pacientes mayores¹. Para minimizar los riesgos de muerte, los dispositivos de Soporte Circulatorio Mecánico se han utilizado cada vez más en este entorno². La optimización de los protocolos de revascularización temprana, los nuevos procedimientos, el manejo de los pacientes y las mejoras en la terapia médica siguen siendo un desafío.

En los últimos años, el dispositivo Impella CP* (Abio-med Inc, Danvers, MA) se ha convertido en una opción de tratamiento ampliamente aceptada para el SC y la AAR². Dicho dispositivo es muy versátil ya que puede iniciarse su uso rápidamente, y es mínimamente invasivos.³ El Impella CP sirve como soporte intermedio al mejorar el gasto cardíaco hasta 3,0 - 4,0 l/min, y se

inserta de forma percutánea en la arteria femoral utilizando introductores con diámetros de 14 Fr y 12 Fr.³ El dispositivo mejora la presión arterial, descomprime el ventrículo izquierdo disminuyendo su trabajo, aumenta la frecuencia cardíaca y está asociado a una baja tasa de eventos adversos.⁴

En Latino América, existen pocos estudios evaluando la eficacia de los dispositivos de soporte circulatorio mecánico. En el caso de Chile, no existen estudios evaluando el desempeño del dispositivo Impella CP* en pacientes, por lo que es importante conocer su eficacia, como también evaluar los indicadores clínicos de los pacientes a ser sometidos a este procedimiento. Por esta razón, el objetivo del presente trabajo fue describir la realidad local y analizar los desenlaces clínicos en pacientes en quienes se usó del dispositivo Impella CP por SC y AAR en Chile.

TABLA 1. descripción de la población de estudio y mortalidad global por indicadores sociodemográficos, comorbilidades y síntomas de pacientes tratados por shock cardiogénico y angioplastia de alto riesgo.

Grupos de variables	Indicadores	Categoría	n	%	Mortalidad (%)
Demográficos	Sexo	Hombre	15	88,2	40
		Mujer	2	11,8	50
	Edad (años)	43-62	9	52,9	42,9
		63-82	8	47,1	33,3
Centros médicos	Área	Regiones	14	82,4	42,9
		Metropolitano	3	17,6	33,3
	Sector	Privado	11	64,7	36,4
		Público	6	35,3	50
Comorbilidades	Hipertensión arterial	No	1	5,9	0
		Si	16	94,1	43,8
	Diabetes Mellitus	No	6	35,3	50
		Si	11	64,7	36,4
	Dislipidemia	No	6	35,3	50
		Si	11	64,7	36,4
	Tabaquismo	No	7	41,2	28,6
		Si	10	58,8	50
Historia médica previa	Infarto Agudo de Miocardio	No	13	76,5	46,2
		Si	4	23,5	25
	Angioplastia previa	No	15	88,2	46,7
		Si	2	11,8	0
	Trombolisis previa	No	16	94,1	43,8
		Si	1	5,9	0,0
	Lesión de tronco izquierdo	No	5	29,4	80
		Si	12	70,6	25,0
	Enfermedad mutlivaso	No	3	17,6	0
		Si	14	82,4	50



Métodos:

Diseño de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico para evaluar los desenlaces clínicos en 17 pacientes sometidos a implante de dispositivo Impella CP*. Los pacientes provenían de 9 centros hospitalarios públicos o privados, y corresponden a la totalidad de pacientes que han recibido el dispositivo Impella CP* en Chile. Los participantes del estudio fueron sometidos a esta terapia entre octubre 2021 y agosto 2023.

Procedimiento – Dispositivo Impella CP*

Los dispositivos Impella CP* (Abiomed Inc., Danvers, MA, E.UU.) fueron colocados por los cardiólogos intervencionistas en el laboratorio de cateterismo cardiaco, bajo guía angiográfica. Se insertó por vía percutánea mediante un introductor de 14 Fr en la arteria femoral y proporcionaron hasta 4,0 L/minuto de salida en su nivel máximo. El médico responsable evaluó diariamente la necesidad de continuar con el soporte de Impella e inició el retiro cuando se pudo reducir los inotrópicos y vasopresores o ante los signos ecocardiográficos de recuperación del VI. El dispositivo Impella CP* se retiró por vía percutánea aproximadamente una hora después de suspender la heparina, seguido de 30 minutos de cierre percutáneo o cierre quirúrgico del acceso vascular.

Recolección de datos

Una vez aprobado el estudio por el Comité de Ética del Hospital Dipreca, se solicitaron y recolectaron los datos a través de historias clínicas, las que fueron entregadas

a nuestro equipo de investigación en formato de base de datos anonimizadas. Para la caracterización de los participantes se consideraron variables sociodemográficas, comorbilidades y características clínicas del paciente, como también características del procedimiento. Adicionalmente, se consideraron también algunas características generales de las instituciones hospitalarias como sector (público/privado) y región (metropolitana / otras).

La mortalidad fue identificada en la historia clínica de la hospitalización y en forma aislada en el registro civil de Chile hasta agosto de 2023.

Análisis Estadístico

Variables categóricas como la mortalidad y otras características generales de los participantes fueron descritas como frecuencias y porcentajes. Para aquellas características de los participantes representados por variables continuas se estimaron medias y desviaciones estándar. Se estimaron Odds Ratios (OR) con sus intervalos de confianza (IC95%) con regresión logística a través de análisis bivariados para identificar factores asociados a la mortalidad. Se consideraron asociaciones estadísticamente significantes a aquellas con un valor $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales SPSS versión 24.

Resultados:

La descripción de las variables sociodemográficas, comorbilidades y características clínicas del paciente se encuentran detalladas en la Tabla 1. Se analizaron un total de 17 pacientes, de los cuales 15 fueron de sexo

Figura 1.

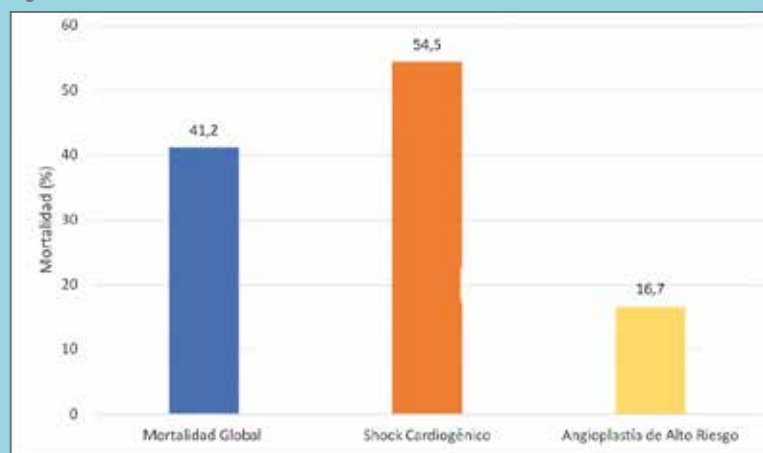


Figura 1. Mortalidad global, por shock cardiogénico y angioplastia de alto riesgo en 17 pacientes de varios centros médicos de Chile tratados con Impella CP*



TABLA 2. Descripción de la población de estudio y mortalidad global por características del procedimiento de implante impella.

Indicadores	Categoría	n	%	Mortalidad (%)
Antes angioplastia/ Después angioplastia	Antes	5	29,4	20
	después	12	70,6	50
Implante	AAP	6	35,3	16,7
	SC	11	64,7	54,5
Tiempo de implante >30m	No	10	58,8	60
	Si	7	41,2	14,3
Revascularización total percutánea	No	4	23,5	50
	Si	13	76,5	38,5
IVUS/OCT	No	9	52,9	66,7
	Si	8	47,1	12,5
Litotricia intracoronaria	No	15	88,2	46,7
	Si	2	11,8	0
Ablación intracoronaria	No	16	94,1	43,8
	Si	1	5,9	0
Acceso Vascular	Radial	10	58,8	50
	Femoral	7	41,2	28,6
Cierre vascular percutáneo	No	9	52,9	55,6
	Si	8	47,1	25
Éxito de angioplastia	No	1	6,3	100
	Si	15	93,8	33,3
Angioplastia multivaso	No	5	31,3	40
	Si	11	68,8	36,4
Complicación Vascular	No	16	94,1	37,5
	Si	1	5,9	100
Marcapaso Transitorio	No	14	82,4	28,6
	Si	3	17,6	100
Días de UCI	1-6	9	52,9	44,4
	≥7	8	47,1	37,5
PCR recuperado	No	12	70,6	33,3
	Si	5	29,4	60

SC: Shock cardiogénico; AAP: Angioplastia de Alto Riesgo; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; IVUS/OCT: Intravascular ultrasound/Optical coherence tomography; PCR: Paro cardio respiratorio.

masculino. El rango de edad fue de 43 a 82 años (promedio 69 años). El 64,7% de los pacientes provenían de centros privados y 82,4% residían fuera del área metropolitana. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial, afectando a 94,1% de los participantes. Todos los pacientes fueron portadores de cardiopatía coronaria, de los cuales 70,6% presentaron lesión significativa de tronco izquierdo y 82,4% presentó enfermedad multivaso.

Un 64,7% de los pacientes recibieron el dispositivo por SC y 35,3% por AAP. El 58,8% de todas las revascularizaciones percutáneas se hicieron vía arteria radial, una de ellas facilitada con trombólisis. El 29,4% de los

participantes recibió el implante del dispositivo antes de la angioplastia y el otro 70,6% después de ella. La angioplastia se realizó apoyada con imágenes en 47,1% de los pacientes, Un 11,8% recibió litotricia y 5,9% fue tratado con ablación (Tabla 2). La mortalidad general fue 41,2% (7/17), y la mortalidad por SC y AAP fue de 54,5% y 16,7%, respectivamente (Figura 1).

Se estudiaron las asociaciones entre variables demográficas, comorbilidades y características clínicas del paciente y la mortalidad global (Tabla 3). Se encontraron varias asociaciones positivas, pero no estadísticamente significativas. Las personas con implante Impella CP* después de la angioplastia presentaron 4 veces más



Tabla 3. Asociaciones entre variables demográficas, comorbilidades y características clínicas del paciente y la ocurrencia de mortalidad global

		OR	IC95%	p valor
Sexo	Mujer vs Hombre	1,5	(0,07-28,8)	0,788
Edad Grupos	63-82 vs 43-62	2	(0,28-14,1)	0,488
Regiones	Regiones vs Metropolitano	1,5	(0,11-20,67)	0,762
Publico/Privado	Público vs privado	1,75	(0,23-13,15)	0,587
DM	Si vs No	0,57	(0,07-4,29)	0,587
Dislipidemia	Si vs No	0,57	(0,07-4,29)	0,587
Tabaquismo	Activo vs No	2,5	(0,32-19,5)	0,382
IAM previo	Si vs No	0,38	(0,03-4,79)	0,461
PCI antes	No vs Si	1,25	(0,08-17,6)	0,869
Lesión TCI	No vs Si	12	(0,96-153)	0,056
Características del procedimiento				
antes/después	después vs antes	4	(0,34-47,11)	0,271
Implante	SC vs AAR	6	(0,51-69,7)	0,152
Tiempo de implante >30m	No vs Si	9	(0,76-106)	0,081
Revascularización total	No vs Si	1,6	(0,16-15,2)	0,683
IVUS/OCT	No vs Si	14	(1,13-172,6)	0,039
Acceso vascular	Radial vs Femoral	2,5	(0,32-19,5)	0,382
Cierre vascular percutaneo	No vs Si	3,75	(0,47-29,7)	0,211
PCR recuperada	Si vs No	3	(0,34-25,87)	0,318
Hospitalización (días)	1-8 vs 9-60	3,7	(0,47-29,7)	0,211
UCI	1-6 vs 7-60	1,33	(0,19-9,31)	0,772

SC: Shock cardiogénico; AAR: Angioplastia de Alto Riesgo; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; IVUS/OCT: Intravascular ultrasound/Optical coherence tomography.

chances de muertes comparado a aquellas con implante antes de la angioplastia (OR: 4,0; IC95% 0,34-47,11; p:0,271). La mortalidad en pacientes con SC fue 6 veces mayor que en aquellos tratados con AAR (OR: 6,0; IC95% 0,51-69,7; p:0,152). Los pacientes con un tiempo de implante $\leq$ 29 minutos presentaron una mortalidad 9 veces mayor que aquellos con un tiempo de implante $>$ a 30 min (OR: 9,0; IC95% 0,76-106; p:0,081).

Discusión:

Una serie de revisiones sistemáticas se han centrado en evaluar los efectos del dispositivo Impella CP* en la reducción de la mortalidad y desenlaces clínicos de los pacientes^{2,4,5}. Dichas revisiones han mostrado que la mayoría de estudios evaluando el dispositivo Impella son estudios retrospectivos con muestras relativamente

pequeñas². Sin embargo, los resultados sugieren que la mayoría de los pacientes con un diagnóstico de SC tienen una mejoría utilizando el dispositivo Impella.⁴ Al mismo tiempo, se mostró que el uso de un mayor grado de soporte hemodinámico, por ejemplo Impella 5.0 o CP en comparación con Impella 2.5, se asocia con una disminución significativa en la mortalidad a corto plazo en SC. Dichos estudios recomiendan que la selección adecuada de los pacientes en cuanto a sus características clínicas es fundamental para obtener el mejor rendimiento y reducir las complicaciones⁵.

En Latinoamérica la investigación sobre la eficacia del dispositivo Impella CP* es limitada. Hasta donde conocemos, el presente estudio es la primera descripción nacional con análisis de desenlaces clínicos en pacientes sometidos al Impella CP*. Estudios similares se han llevado a cabo en diferentes países del mundo evaluando



la eficacia del dispositivo, utilizando diferentes tamaños de muestras⁵⁻⁸. Por ejemplo, un estudio realizado en Massachusetts, Estados Unidos, evaluó a 22 pacientes con SC sometidos al implante Impella CP*, mostrando una mortalidad del 86%⁶. Otro estudio, realizado en el mismo país, evaluó a un total de 47 pacientes de los cuales 34 presentaron una función ventricular mejorada con una mortalidad a los 30 días de 25%⁷. Un estudio multicéntrico con 120 pacientes de 5 países de Europa mostró mejoras significativas. Sin embargo, la mortalidad a 30 días fue de 64,2%⁹. Un meta-análisis basado en 19 estudios retrospectivos mostró que la mortalidad a 30 días para aquellos pacientes que fueron sometidos al implante Impella fue 47,8%⁵. Nuestros resultados, aunque se presentan como mortalidad general, son relativamente similares a aquellos encontrados en dicho meta-análisis.

La duración del soporte con Impella CP*, con un promedio de 13 días, sugiere un uso prolongado en estos pacientes, respaldando la capacidad del dispositivo para proporcionar un soporte circulatorio efectivo durante un período extendido. La tasa de complicaciones vasculares significativas fue baja, lo que resalta la seguridad y la viabilidad del procedimiento.

Nuestros resultados mostraron que la mortalidad general es mayor en pacientes con SC comparados a aquellos con AAR. Aunque el estudio revela asociaciones entre ciertos factores, como el momento del implante y la urgencia de la angioplastia, con la mortalidad, es importante interpretar estos hallazgos con precaución debido al tamaño limitado de la muestra¹⁰.

El presente estudio tiene varias limitaciones. Primero, el diseño retrospectivo y su alcance descriptivo no permite establecer factores causales, especialmente aquellos relacionados con la mortalidad en el uso del dispositivo. Sin embargo, los hallazgos de nuestro estudio sirven como inicio para el desarrollo de hipótesis y diseños de estudios más amplios. Segundo, el diseño muestral (muestra por conveniencia) y el reducido tamaño de la

muestra restringe su capacidad de inferencia. No obstante, nuestro estudio trabaja con todas aquellas personas sometidas al implante Impella en el país, por lo que sus resultados sientan las bases para futuros estudios más extensos y prospectivos que puedan proporcionar una comprensión más completa de la eficacia y seguridad del Impella CP en esta población.

Este estudio ofrece una primera mirada a la aplicación del Impella CP en el manejo de SC y AAR en pacientes chilenos. Aunque los resultados son prometedores, se necesitan investigaciones más amplias y a largo plazo para validar y consolidar estos hallazgos, contribuyendo así al avance de las prácticas clínicas en la región.

Conclusiones:

En este estudio se muestran los resultados iniciales del soporte ventricular con Impella CP*, con una tasa de colocación en aumento desde 2021. A pesar de las limitaciones inherentes a un estudio retrospectivo con una muestra pequeña los resultados aparecen como prometedores. Este trabajo proporciona una base para futuras investigaciones sobre el Impella CP* en el manejo de SC y AAR en pacientes chilenos. La seguridad aparente del procedimiento y la duración del soporte ofrecen perspectivas alentadoras. Sin embargo, se necesitan esfuerzos continuos para validar estos resultados y crear protocolos locales a nivel hospitalario para la adecuada selección de pacientes y para evaluar mejor la aplicabilidad clínica del Impella CP* en de la población chilena y latinoamericana. Estos hallazgos pueden contribuir al desarrollo de prácticas clínicas más efectivas y personalizadas en el tratamiento de condiciones cardiovasculares críticas en la región.

Agradecimientos:

A la totalidad de los centros participantes que de manera ágil y desprendida aportaron con sus datos para en conjunto mostrar este registro inicial chileno en nuestra región.



Referencias

1. VAHDATPOUR C, COLLINS D, GOLDBERG S. CARDIOGENIC SHOCK. J Am Heart Assoc [Internet]. 2019 Apr 16;8(8):1–12. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.011991>
2. PANUCCIO G, NERI G, MACRÌ LM, SALERNO N, DE ROSA S, TORELLA D. Use of Impella device in cardiogenic shock and its clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. IJC Hear Vasc. 2022;40(March).
3. CHERA HH, NAGAR M, CHANG NL, MORALES-MANGUAL C, DOUS G, MARMUR JD, et al. Overview of Impella and mechanical devices in cardiogenic shock. Expert Rev Med Devices [Internet]. 2018;15(4):293–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1456334>
4. MUNOZ TELLO C, JAMIL D, TRAN HH-V, MANSOOR M, BUTT SR, SATNARINE T, et al. The Therapeutic Use of Impella Device in Cardiogenic Shock: A Systematic Review. Cureus. 2022;14(10).
5. IANNACCONE M, ALBANI S, GIANNINI F, COLANGELO S, BOCCUZZI GG, GARBO R, et al. Short term outcomes of Impella in cardiogenic shock: A review and meta-analysis of observational studies. Int J Cardiol. 2021;324:44–51.
6. KAMRAN H, BATRA S, VENESY DM, PATTEN RD, WAXMAN S, PYNE C, et al. Outcomes of Impella CP insertion during cardiac arrest: A single center experience. Resuscitation [Internet]. 2020;147(December):53–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.12.014>
7. LEMAIRE A, ANDERSON MB, LEE LY, SCHOLZ P, PRENDERGAST T, GOODMAN A, et al. The impella device for acute mechanical circulatory support in patients in cardiogenic shock. Ann Thorac Surg. 2014;97(1):133–8.
8. DAVIDSEN C, PACKER EJS, LØLAND KH, ROTEVATN S, NYGREEN EL, ERIKSEN E, et al. Impella use in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock and cardiac arrest: Analysis of 10 years registry data. Resuscitation [Internet]. 2019;140:178–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.04.022>
9. LAUTEN A, ENGSTRÖM AE, JUNG C, EMPEN K, ERNE P, COOK S, et al. Percutaneous left-ventricular support with the impella-2.5-assist device in acute cardiogenic shock results of the impella-EUROSHOCK-Registry. Circ Hear Fail. 2013;6(1):23–30.
10. ROHM CL, GADIDOV B, LEITSON M, RAY HE, PRASAD R. Predictors of Mortality and Outcomes of Acute Severe Cardiogenic Shock Treated with the Impella Device. Am J Cardiol. 2019;124(4):499–504.



Cirugía de Ross en Chile: Tasa libre de reoperación y supervivencia global en una cohorte de más de 10 años de seguimiento

Carlos Torres-Herrera¹, Miguel Puga-Tejada², Álvaro Heras Garafulich³, Eduardo Turner Gonzalez⁴.

1. Programa de Especialidad en Medicina Interna, Universidad Diego Portales (UDP); Santiago, Chile.
2. Investigación Clínica y Bioestadística, Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas (IECED); Guayaquil, Ecuador.
3. Programa de Especialidad en Cardiología, Universidad Finis Terrae (UFT); Santiago, Chile.
4. Departamento de Cirugía Cardíaca, Instituto Nacional del Tórax (INT); Santiago, Chile.

Fuente de financiamiento:

Este estudio no contó con ningún tipo de estipendio o subvención, y fue completamente autofinanciado por los autores.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

Recibido el 14 de noviembre 2023 / Aceptado el 15 de diciembre 2023.

Rev Chil Cardiol 2023; 42: 161-171

Antecedentes: El autoinjerto de válvula pulmonar (VP) u operación de Ross (OpR) tiene excelentes resultados a largo plazo. Es superior a otros tipos de reemplazo valvular en jóvenes adultos, aunque no el estándar de primera línea. Un tiempo quirúrgico prolongado o alta morbilidad son importantes preocupaciones.

Objetivos: Establecer la morbilidad asociada a la OpR por un período >10 años, considerando el tiempo quirúrgico, tasa de reoperación y supervivencia global (SG). Métodos: Cohorte prospectiva (1996-2012), en seguimiento hasta agosto-2023. La SG fue estimada desde la OpR hasta la última consulta o deceso. Mediante regresión de Cox (Hazard Ratio, HR) se estimaron factores asociados a la SG.

Resultados: La serie consta de 161 pacientes: 118 de etiología congénita (73.3%), 17 infecciosa (10.6%), 26 reumática (16.1%). La lesión fue estenótica en 79

(49.1%), insuficiencia en 40 (24.8%), mixta en 42 (26.1%). La OpR fue urgente en 11 (6.8%). The median time of ECC and the operation was 149 y 232 minutos, respectivamente. Veintisiete pacientes requirieron reoperación (16.8%). Con una mediana de 19.7 años (17.2–22.2), 23 pacientes fallecieron (14.3%): 1/23 asociado a OpR, 17/23 por causa cardiovascular y 5/23 por causas no cardiovasculares. La lesión mixta se asoció a mayor mortalidad (HR 3.07; IC 95% 1.11–8.47; $p=0.029$).

Conclusiones: La OpR es un procedimiento con baja morbilidad. La lesión mixta es un factor de riesgo independiente de mayor mortalidad. Sin embargo, la mediana de tiempo de CEC y quirúrgico es prolongado frente a otras técnicas de reemplazo valvular.

Palabras claves: Cirugía torácica; Trasplante autólogo; Reoperación; Válvula pulmonar.

Correspondencia:
Carlos Torres-Herrera
cartorresherrera@gmail.com



Ross Surgery in Chile: Reoperation free and global survival rates after a 10 year follow up

Background: Pulmonary valve (PV) autograftor reoperation or Ross surgery (RS), presents excellent long-term results. It is superior to other types of PV replacement in young adults, although it is not the first-line gold standard. A longer operative time or high morbidity and mortality rates are important concerns.

Aim: To establish the morbidity and mortality associated with RS for >10 years, considering operative time, reoperation rate and overall survival (OS).

Methods: Prospective cohort (1996-2012), with a follow-up until August/2023. The OS was estimated from RS to the last consultation/death. Factors associated to OS were estimated using Cox regression (Hazard Ratio, HR)

Results: 161 patients were included: the etiology was congenital (118, 73%), infectious (17, 10.6%), and rheumatic (26, 16.1%). The lesion was stenotic in 79 (49.1%), heart failure in 40 (24.8%), mixed in 42

(26.1%). RS was urgent in 11 (6.8%). Extracorporeal circulation (ECC) and operative times were 149 and 232 minutes, respectively. Twenty-seven patients required reoperation (16.8%). With a median follow up of 19.7 years (17.2–22.2), 23 patients died (14.3%): 1/23 associated with RS, 17/23 due to cardiovascular causes, and 5/23 due to non-cardiovascular causes. Mixed injury was associated with higher mortality (HR 3.07; 95% CI 1.11–8.47; $p=0.029$).

Conclusions: RS is a procedure with low morbidity and mortality. Mixed injury is an independent risk factor for increased mortality. However, the median ECC and operative times were higher compared to other valvular replacement techniques.

Keywords: Autologous Transplantation; Pulmonary valve; Reoperation; Thoracic; Ross procedure; cardiac surgery.



Introducción:

Antecedentes

La operación de Ross consiste en el reemplazo de la válvula o raíz aórtica con la válvula pulmonar del paciente (“autoinjerto”)¹. Esta es reemplazada con un homoinjerto pulmonar. Fue introducida por el cirujano sudafricano Donald Ross en 1962². Su razonamiento se basó en que la expectativa o esperanza de que el autoinjerto podría ser la solución definitiva o permanente, ya que no habría degeneración ni rechazo³. Al mismo tiempo, el homoinjerto pulmonar al estar en un circuito de baja presión podría tener una durabilidad mejor que en el lado izquierdo y también cuando fuera necesario podría ser una reoperación comparativamente más simple⁴.

La operación de Ross ha demostrado resultados favorables a largo plazo en varios estudios observacionales⁵⁻¹³. Un reciente meta-análisis en red concluyó que su tasa de reintervención es significativamente menor en comparación al uso de bioprótesis, menor tasa de hemorragia vs válvula mecánica, y una significativa menor tasa de eventos cerebrovasculares (ECV) y mortalidad global en comparación con ambos reemplazos valvulares¹⁴. A pesar de que múltiples estudios con seguimiento a largo plazo confirman que la operación de Ross tiene mejores resultados que las alternativas protésicas convencionales, se efectúa en una pequeña minoría de pacientes. La razón más importante para esto es que se trata de una operación considerablemente más compleja que el reemplazo valvular aórtico convencional.

Otras razones incluyen una prolongada curva de aprendizaje; riesgo de complicaciones de dos injertos; riesgo de reoperación a largo plazo mayor al 20%¹⁵⁻¹⁷; y la mayor disponibilidad de válvulas mecánicas y bioprótesis, como alternativas técnicamente más simples y menos comórbidas. Esto ha llevado a que la práctica la OpR ha disminuido desde la década de 1990 a nivel mundial, y desde la década del 2010 en Chile³. La guía de valvulopatía año 2020 del American College of Cardiology (ACC) y American Heart Association (AHA), la calificó como recomendación IIb en menores de 50 años¹⁸. No hay mención de este procedimiento en la guía europea homóloga del año 2021¹⁹.

Problema

Dadas estas limitaciones, la operación de Ross se reserva a niños, ya que el anillo y la válvula aórticos del autoinjerto pueden tener la capacidad de crecer. También se ha realizado en adultos seleccionados menores

de 50 años, como atletas, jóvenes en quienes la anticoagulación esté contraindicada, y en quienes se desea una hemodinámica óptima, como es el caso de las mujeres con maternidad no satisfecha. A fin de revalidar la operación de Ross a nivel local, hace falta la descripción de la experiencia en centros familiarizados con este procedimiento. De preferencia, esta descripción debe ser en una muestra de adultos y con un seguimiento a muy largo plazo, que permita documentar prolijamente la morbilidad, y establecer factores asociadas a la misma.

Objetivo:

La presente investigación persigue establecer la morbilidad quirúrgica asociada a la operación de Ross durante un seguimiento no menor a diez años, en términos de tiempo quirúrgico, tasa de reoperación y supervivencia global.

Métodos:

Diseño del estudio

Tipo de estudio. El presente es un estudio observacional, analítico, de planteamiento y recuperación prospectiva, del tipo cohorte. Se plantearon dos cohortes de estudio en función de la condición del paciente al finalizar el seguimiento: vivos o fallecidos. El diseño de estudio se adhirió a lo descrito en la normativa STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology (STROBE)²⁰.

Instalaciones. Fue llevado a cabo en pacientes intervenidos mediante operación de Ross entre agosto de 1996 a diciembre del 2012, en dos centros de referencia nacional, en Santiago de Chile: el Instituto Nacional del Tórax (INT) y el Hospital de Dirección de previsión de carabineros de Chile (DIPRECA). Se realizó un seguimiento hasta agosto del 2023.

Muestra de estudio

Criterios de inclusión. Se seleccionaron todos los pacientes operados en quienes fue necesario el reemplazo de válvula aórtica según lo descrito en la literatura. Esto es, casos en donde se prefirió el autoinjerto sobre una válvula mecánica o bioprótesis: endocarditis, jóvenes con una esperanza de vida igual o superior a los veinte años, atletas o mujeres con maternidad no satisfecha.

Criterios de exclusión. Se excluyeron casos en donde el período de seguimiento fuera menor a diez años,

a menos que hayan fallecido. Tampoco se seleccionó casos en quienes no haya sido posible el seguimiento a muy largo plazo, aquellos en quienes no haya sido posible recuperar la información clínica para los fines de la presente investigación, o quienes no dieron su consentimiento para el presente estudio.

Tipo de muestreo. Dado que la asignación de casos entre la cohorte de vivos o fallecidos no es aleatoria, se considera este un muestreo no probabilístico.

Técnica quirúrgica

Todas las operaciones fueron realizadas con circulación extracorpórea (CEC). La protección miocárdica inicialmente utilizada fue cardioplegia sanguínea tibia retrógrada y continua. Luego se cambió progresivamente a cardioplegia sanguínea tibia intermitente anterógrada suplementada por vía retrógrada para optimizar la protección del ventrículo derecho. En todos los pacientes se hizo un reemplazo de la raíz aórtica (Figura 1). La aorta nativa se seccionó en la unión sinotubular, se resecó el seno de Valsalva posterior y los ostia coronarios fueron separados y movilizados. Los velos valvulares también se resecaron. La raíz fue reconstruida con el autoinjerto pulmonar, el cual fue suturado directamente al anulus aórtico. Los ostia coronarios fueron reimplantados a los senos de Valsalva del autoinjerto. El extremo distal de este fue anastomosado a la aorta ascendente nativa o un tubo de poliéster en los casos en donde fue necesario reemplazar la aorta ascendente. La continuidad entre el tracto de salida del ventrículo derecho con la arteria pulmonar fue reestablecida con un homoinjerto pulmonar criopreservado o preservado a 4°C según disponibilidad.

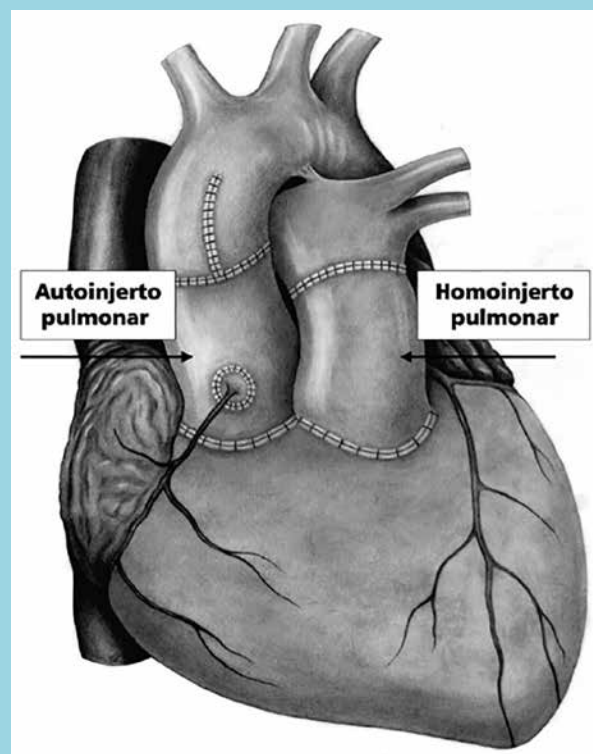
Variables de estudio

Características basales. Mediante una hoja electrónica se tabularon datos demográficos: edad, sexo; y clínicos: índice de masa corporal (IMC), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FeVI), etiología de la patología valvular aórtica, tipo de lesión, clase funcional y programación del procedimiento.

Resultados quirúrgicos. Se documentó el tiempo de CEC, tiempo quirúrgico total, y eventos adversos intraquirúrgico y a treinta días postquirúrgico.

Seguimiento a muy largo plazo. Se documentó tasa de reoperación, deceso y su causa. En los casos en donde no haya sido posible contactar a los pacientes de forma hospitalaria o ambulatoria, un médico de postgrado en Medi-

Figura 1. Esquema de la operación de Ross.



cina Interna complementó dicha información mediante teleconsultas y verificación de actas de defunción (C.T.H.).

Recuperación de la información. La información concerniente a las variables de estudio fue consecutivamente almacenada en una hoja electrónica compatible con MS Access, particularmente diseñada para esta investigación. No se almacenó datos identificatorios. Con la finalidad de actualizar datos durante el seguimiento, se creó un código de identificación basado en las siglas del nombre completo y tres últimos dígitos del documento de identidad.

Análisis estadístico

Consideraciones técnicas. Se consideró un valor $p < .05$ como estadísticamente significativo. La base de datos fue analizada por un médico bioestadístico (M.P.T.) empleando el programa estadístico R v.4.0 (R Foundation for Statistical Computing; Viena, Austria).

Cálculo de la muestra. Se consideró un tamaño del efecto alto ($h = .8$) y un nivel de significancia del 95%, calculándose un mínimo de 25 eventos necesarios para establecer diferencias entre los distintos desenlaces de estudio, con un poder estadístico del 80%, en un análisis a dos colas.



Tabla 1. Características basales, resultados quirúrgicos y seguimiento a muy largo plazo, estratificado según la tasa de supervivencia global.

	Total (N=161)	Vivos (N=138)	Fallecidos (N=23)	Valor P
A. Características basales				
Edad (años), mediana (RIC)	38 (29 - 43)	38 (30 - 43)	35 (27.5 - 41.5)	.6184 ^a
<18, n (%)	14 (8.7)	13 (9.4)	1 (4.3)	
18-39	82 (50.9)	68 (49.3)	14 (60.9)	
40-64	65 (40.4)	57 (41.3)	8 (34.8)	
Sexo, n (%)				.5729 ^b
Femenino	61 (37.9)	54 (39.1)	7 (30.4)	
Masculino	100 (62.1)	84 (60.9)	16 (69.6)	
IMC (kg/m ²), mediana (RIC)	25.3 (23.0 - 27.7)	25.5 (23.2 - 28.5)	24.8 (22.7 - 26.6)	.3236 ^a
FeVI, mediana (RIC)	48.0 (38.0 - 65.0)	48.0 (38.0 - 65.0)	55.0 (38.5 - 64.5)	.6823 ^a
Etiología, n (%)				.4221 ^c
Congénita	118 (73.3)	103 (74.6)	15 (65.2)	
Infecciosa	17 (10.6)	13 (9.4)	4 (17.4)	
Reumática	26 (16.1)	22 (15.9)	4 (17.4)	
Lesión, n (%)				.0420 ^b
Estenosis	79 (49.1)	73 (52.9)	6 (26.1)	
Insuficiencia	40 (24.8)	33 (23.9)	7 (30.4)	
Mixta ⁴² (26.1)	32 (23.2)	10 (43.5)		
Clase funcional, n (%)				.6083 ^b
I - II	99 (61.5)	83 (60.1)	16 (69.6)	
III - IV	62 (38.5)	55 (39.9)	7 (30.4)	
Programación, n (%)				.1942 ^b
Electiva	150 (93.2)	130 (94.2)	20 (87.0)	
Urgente	11 (6.8)	8 (5.8)	3 (13.0)	
B. Resultados quirúrgicos				
Tiempo de CEC (hh:mm), mediana (RIC)	02:30	02:29	02:31	
	(02:11 - 02:49)	(02:08 - 02:47)	(02:15 - 03:00)	.3675 ^a
Tiempo quirúrgico total (hh:mm) mediana (RIC)	03:53	03:50	04:05	
	(03:15 - 04:20)	(03:15 - 04:20)	(03:50 - 05:10)	.0483 ^a
C. Seguimiento a muy largo plazo				
Tasa de reoperación, n (%)	27 (16.8)	23 (16.7)	4 (17.4)	1.000 ^b
Supervivencia global (años), mediana (RIC)	19.7 (17.2 - 22.2)	20.3 (18.0 - 22.5)	15.7 (7.30 - 19.0)	<.001 ^a

CEC, circulación extracorpórea; FeVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC, índice de masa corporal; RIC, rango intercuartil.

a. Prueba U de Mann-Whitney.

b. Prueba exacta de Fisher.

c. Prueba Chi-cuadrado de Pearson.

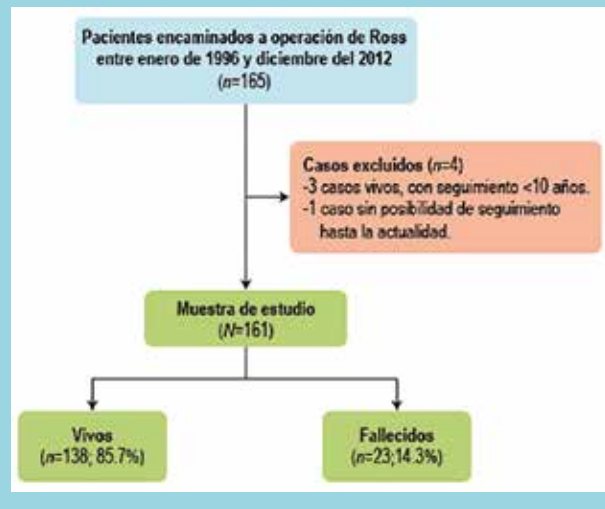


Tabla 2. Análisis de tiempo hasta el evento, planteando la asociación entre el deceso vs características basales, resultados quirúrgicos y reoperación, como variables explicatorias. Se ha considerado como tiempo el período desde la operación de Ross hasta la última consulta, y el deceso como evento, la variable respondedora.

Variables explicatorias	HR (IC 95%; valor p)
Edad (años), n (%)	
<18	1
18-39	1.280 (0.287 - 5.710; .746)
40-64	1.190 (0.251 - 5.642 ; .826)
Sexo, n (%)	
Femenino	1
Masculino	1.266 (0.518 - 3.096; .604)
IMC (kg/m²), n (%)	
Normal a sobrepeso (<30.0)	1
Obesidad (≥30.0)	0.406 (0.093 - 1.762; .229)
FeVI, n (%)	
Preservada	1
Disminución moderada	0.940 (0.225 - 3.915; .932)
Disminución severa	1.221 (0.354 - 4.207; .751)
Etiología, n (%)	
Congénita	1
Infecciosa	1.691 (0.556 - 5.143; .355)
Reumática	1.016 (0.334 - 3.085; .978)
Lesión, n (%)	
Estenosis	1
Insuficiencia	1.670 (0.554 - 5.035; .3627)
Mixta	3.074 (1.116 - 8.468; .0298)
Clase funcional, n (%)	
I – II	1
III – IV	0.810 (0.332 - 1.978; .644)
Programación, n (%)	
Electiva	1
Urgencia	2.186 (0.646 - 7.394; .208)
Tiempo de CEC (hh:mm), mediana (RIC)	1.451 (0.652 - 3.228; .361)
Tiempo total de cirugía (hh:mm) mediana (RIC)	1.451 (0.966 - 2.178; .0726)
Reoperación, n (%)	0.751 (0.253 - 2.229; .606)
HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal; FeVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.	



Figura 2. Flujograma STROBE de selección de casos.



Estadística descriptiva. Las variables cuantitativas fueron descritas como media o mediana, según correspondiese su distribución estadística (prueba de Kolmogorov-Smirnov), y expresadas en desviación estándar (DE) o rango intercuartil (RIC), respectivamente. Las variables categóricas, de corresponder, fueron descritas en frecuencias (%), con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Estadística analítica. Las variables de estudio fueron contrastadas según el deceso, mediante prueba de U

de Mann-Whitney o Wilcoxon en el caso de variables cuantitativas. En el caso de variables categóricas, se empleó la prueba de chi-cuadrado de Pearson o Fisher.

Modelización. Se realizó un análisis de tiempo hasta el evento mediante regresión de Cox (Hazard Ratio, HR), a través del cual se estimó la asociación entre el deceso (variable respondedora) vs características basales, resultados quirúrgicos y reoperación (variables explicatorias). El tiempo correspondió al período de seguimiento a muy largo plazo, el período desde la fecha de la operación de Ross hasta la última consulta o deceso. El evento fue el deceso.

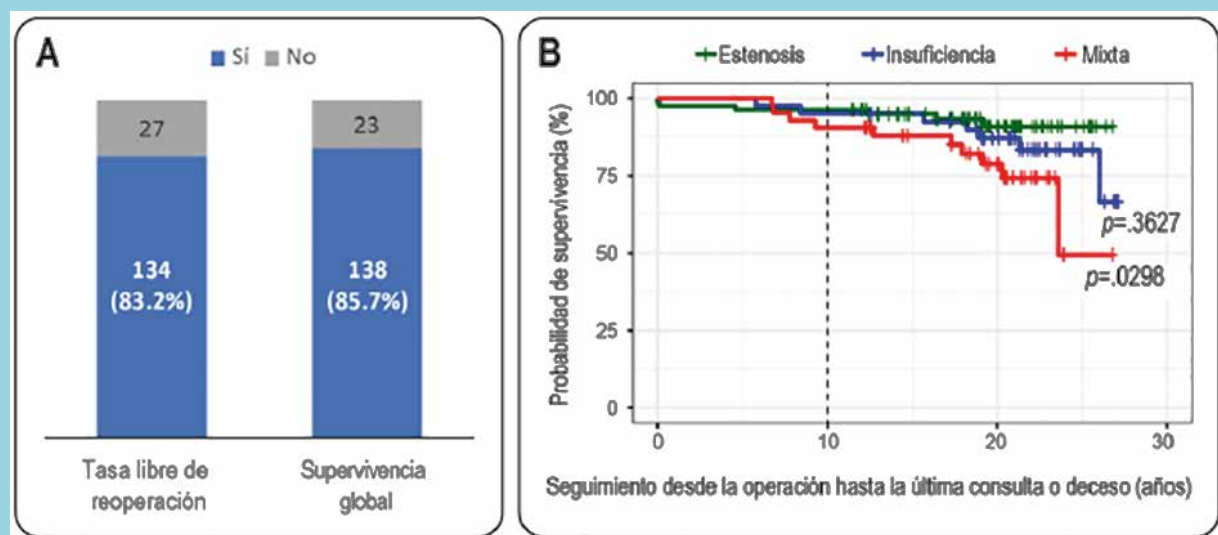
Manejo de datos perdidos. En caso de existir pacientes o variables con menos del 25% de sus datos perdidos, los mismos fueron sustituidos mediante múltiples imputaciones previo a la regresión de Cox. Caso contrario, se procedió a la exclusión de dichos pacientes o variables.

Nociones éticas

Estatutos internacionales. El protocolo de estudio se ajustó a las pautas éticas del código de Nuremberg y de la declaración de Helsinki de 1964, actualizado al 2008²¹.

Autorizaciones. Se contó con la autorización del comité de ética del INT. Los pacientes dieron su autorización para el uso de su información clínica con fines científicos.

Figura 3. Tasa libre de reoperación (TLR) y supervivencia global (SG) posterior a la operación de Ross. 1A. TLR y SG. 1B. Probabilidad de SG tras operación de Ross según el tipo de lesión: estenosis, insuficiencia o mixta. Nótese que ningún caso culminó el seguimiento sin fallecer (casos censurados, pequeñas líneas verticales) previo a los diez años (línea punteada).





cos, valorado durante la explicación del consentimiento informado con fines asistenciales.

Custodia de la información. El almacenamiento de la información aseguró la debida custodia de la misma. Solo la autoría tuvo acceso a la misma.

Resultados:

Características basales

Durante un período de 16 años se intervino mediante operación de Ross o autoinjerto pulmonar, a 161 pacientes (Figura 2), con una mediana de edad de 38 años (RIC 29 – 43). De los 14 pacientes menores de 18 años (8.7%), 12/14 se encontraban entre los 15 y 17 años, y los dos restantes, de 9 y 12 años. Ningún paciente fue mayor de 65 años. El género femenino estuvo representado por 61 mujeres (37.9%). La mediana del IMC fue de 25.3 kg/m² (RIC 23.0 – 27.7), presentando 75 un IMC $\geq$ 25 (46.5%). La mediana de la FeVI fue del 48% (RIC 38 – 65), con disminución moderada en 22 (13.7%) y severa en 7 (4.3%). La etiología de la valvulopatía aórtica fue congénita en 118 (73.3%), infecciosa en 17 (10.6%) y reumática en 26 (16.1%). La lesión fue del tipo estenosis en 79 (49.1%), insuficiencia en 40 (24.8%) y mixta en 42 (26.1%). Se estimó una clase funcional I – II en 99 casos (61.5%), y en clase III – IV en 62 (38.5%). La operación de Ross fue electiva en 150 (93.2%) y urgente en 11 (6.8%) (Tabla 1A).

Resultados quirúrgicos y seguimiento a muy largo plazo
La mediana del tiempo de CEC y tiempo quirúrgico total fue de 01h57m, 02h30m y 03h53m, respectivamente. No hubo eventos adversos intraquirúrgico ni a treinta días postquirúrgico (Tabla 1B). Durante el seguimiento a muy largo plazo, 27 pacientes requirieron reoperación (16.8%), mientras que 134 se encontraron libres de reoperación al finalizar el seguimiento: tasa libre de reoperación (TLR) del 83.2% (Figura 3A). Con una mediana de 19.7 años (RIC 17.2 – 22.2), 23 pacientes fallecieron (14.3%): 1/23 asociado a la operación de Ross, 17/23 por causa cardiovascular y 5/23 por causas no cardiovasculares. De estos últimos, dos fueron a causa de un tumor sólido, y uno a causa de un linfoma de Hodgkin (Tabla 1C). La tasa de supervivencia global fue del 85.7% (Figura 3A).

Factores asociados a la supervivencia global

En el análisis transversal (Tabla 1) solo dos factores presentaron una asociación estadística con el deceso: el

tipo de lesión de válvula aórtica y el tiempo quirúrgico total. Se observó que mientras los pacientes vivos al final del seguimiento postquirúrgico presentaron una frecuencia de lesiones por estenosis, insuficiencia y mixta del 52.9%, 23.9% y 23.2%, respectivamente, en los pacientes fallecidos fue del 26.1%, 30.4% y 43.5%, respectivamente ($p=.0420$). Considerando el tiempo de seguimiento postquirúrgico hasta el evento (deceso), se observó un riesgo tres veces superior de deceso frente a lesión mixta, estadísticamente significativo (HR 3.074; IC 95% 1.116 – 8.468; $p=.0298$) (Figura 3B). Por otro lado, si bien la mediana del tiempo quirúrgico total de la operación de Ross fue significativamente superior en quienes fallecieron, en contraste con quienes se encontraron vivos al final del seguimiento a muy largo plazo (04h05m vs 03h50m; $p=.0483$), al considerar el tiempo como variable, no hubo asociación estadística (HR 1.451; IC 95% 0.966 – 2.178; $p=.0726$) (Tabla 2).

Discusión:

A partir de las descripciones de este estudio puede establecerse una comparación indirecta entre la operación de Ross vs otros tipos de reemplazo valvular. Si bien nos enfrentamos a un procedimiento con una mediana de tiempo de CEC y tiempo quirúrgico total prolongado, de 02h30m y 03h53m respectivamente, también presenta una tasa de reoperación a muy largo plazo del 16.8%, por debajo del $\geq 20\%$ ya establecido por otros autores^{15–17}. Sin embargo, la operación de Ross puede ser vista como un procedimiento con mayor o menor morbilidad y tasa libre de reoperación, según con qué otros tipos de técnicas de reemplazo se le compare. Un estudio multicéntrico internacional que siguió durante 25 años a 108 pacientes aleatorizados entre operación de Ross vs reemplazo con homoinjerto, demostró una tasa de supervivencia global del 83% (IC 95% 75.5%-91.2%), con una tasa libre de reoperación del 80.3% (IC 95% 71.9%-89.6%) en el caso de la operación de Ross, y del 86.3% (IC 95% 79.0%-94.3%) en el caso del homoinjerto, con una supervivencia 10 años post-reoperación del 96.2% (IC 95% 89.0%-100%)²². Un estudio alemán de cohortes emparejadas entre 253 pacientes intervenidos mediante operación de Ross vs otros 253 intervenidos mediante reemplazo de válvula aórtica con prótesis mecánica, evidenció que con una media de seguimiento de 5.1 y 6.3 años, la tasa de reoperación en ambos casos fue del 0.61% vs 0%, respectivamente ($p=.01$). De un total de doce pacientes fallecidos, cuatro decesos estuvieron relacionados con



la valvulopatía aórtica, todos intervenidos mediante operación de Ross¹³.

Un estudio canadiense compuesto por 108 pares de casos intervenidos mediante operación de Ross vs bioprótesis, demostró nula mortalidad operatoria en ambos grupos. Con un seguimiento medio de 14.5 ± 7.2 años, la mortalidad por todas las causas fue menor después de la Operación de Ross (HR 0.35; IC 95% 0.14 – 0.90; $p=.028$). Utilizando la muerte como riesgo competitivo, la operación de Ross se asoció con tasas más bajas de reintervención (HR 0.21; IC 95% 0.10 – 0.41; $p<.001$), deterioro valvular (HR 0.25; IC 95% 0.14 – 0.45; $p<.001$), eventos tromboembólicos (HR 0.15; IC 95% 0.05 – 0.50; $p=.002$) e implantación de marcapasos permanente (HR 0.22; IC 95% 0.07 – 0.64; $p=.006$).

Finalmente, un reciente meta-análisis en red concluyó que la mortalidad global fue significativamente menor en la operación de Ross en comparación con el reemplazo con válvula mecánica (HR 0.58; IC 95% 0.35 – 0.97; $p=.035$) y bioprótesis (HR 0.32; IC 95% 0.18 – 0.59; $p<.001$). La tasa de reintervención también fue menor después de la operación de Ross y reemplazo con prótesis mecánica vs bioprótesis, mientras que fue mayor después de la operación de Ross vs reemplazo con válvula mecánica. La tasa de hemorragia mayor fue menor después de la cirugía Ross en comparación con el reemplazo con válvula mecánica. La tasa de ECV a largo plazo fue menor después de la operación de Ross en comparación con el reemplazo con válvula mecánica y bioprótesis. La tasa de endocarditis también fue menor después del procedimiento de Ross en comparación con el reemplazo con bioprótesis¹⁴.

Aún frente a una serie de desenlaces que muestran a la operación de Ross como menos comórbida, no se explica el porqué de la disminución en su popularidad, tanto a nivel internacional como en Chile. El elevado entrenamiento y prolongada curva de aprendizaje que demanda el entrenamiento en este complejo procedimiento es un factor poco estudiado. Por otro lado, el apropiado cuidado del espécimen cadavérico representa una desventaja frente a la actual y mucho más fácil disponibilidad de prótesis mecánicas y bioprótesis²³.

Fortalezas y limitaciones de la investigación

La principal fortaleza de esta investigación es su seguimiento, en donde estrictamente ningún paciente fue seguido por menos de diez años, a menos de que haya fallecido previo a dicho lapso. Es decir, no hubo ningún caso que, permaneciendo vivo al finalizar el seguimiento, haya sido

seguido por menos de diez años. Esto nos hace calificar los resultados de esta investigación como a muy largo plazo. En segundo lugar, la muestra de estudio es muy semejante a la población general. Más del 90% de los casos fueron jóvenes adultos o adultos, y no se trató de un estudio descrito en casos muy circunscriptos, como atletas. En tercer lugar, la recuperación prospectiva de los datos a lo largo de 27 años es otra cualidad que fortalece metodológicamente a esta investigación.

Existen también tres limitaciones importantes de este estudio. Su diseño reportó los resultados de dos centros de referencia nacional, con muy alta experiencia en este procedimiento en Chile. Estos resultados son limitados al extrapolarlo a otros centros más familiarizados con otras técnicas de reemplazo valvular. Desde lo metodológico, este no fue un estudio aleatorizado, o que realizase una comparación no aleatorizada entre la operación de Ross vs otra u otras técnicas de reemplazo valvular. Desde lo estadístico, el número de casos en este estudio permitió estimar tasa libre de reoperación y supervivencia global, mas no el planteamiento de regresiones múltiples. Además, hay que resaltar que, en planteamiento de regresiones en este trabajo, el evento deceso correspondió a 23 casos fallecidos: solo uno a causa de la cirugía, y cinco a causas no cardiovasculares. La lesión mixta como único factor asociado al deceso, según este trabajo, deben interpretarse más como asociados a la evolución de la valvulopatía aórtica per sé, antes que al acto quirúrgico. Finalmente, este estudio no realizó una disquisición entre el tipo de reoperación: autoinjerto, homoinjerto u otra válvula.

Conclusión:

El sustituto ideal de la válvula aórtica en pacientes con valvulopatía aórtica es aún desconocido. En la muestra estudiada, con una mediana de seguimiento de 19.7 años, la operación de Ross se presentó como un procedimiento con baja morbilidad. La lesión mixta es un factor de riesgo independiente de mayor mortalidad. Esta investigación debe continuarse con un estudio de la vida real a nivel de Chile o Latinoamérica, que permita recomendar la operación de Ross como una de las opciones terapéuticas de reemplazo valvular, principalmente en población adulta con expectativa de vida prolongada.

Agradecimientos:

A la división de Investigación Clínica y Bioestadística del Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas (IECED), por la asistencia en bioestadística.



Referencias

1. PIBAROT P, DUMESNIL JG, BRIAND M, LAFOREST I, CARTIER P. Hemodynamic performance during maximum exercise in adult patients with the Ross operation and comparison with normal controls and patients with aortic bioprostheses. *American Journal of Cardiology*. 2000 Nov 1;86(9):982–8.
2. ROSS DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* [Internet]. 1967 Nov 4 [cited 2023 Nov 10];2(7523):956–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4167516/>
3. TURNER EG, MUÑOZ RC, CUMSILLE MG, ITURRA SU, STRODTHOFF PR, ULZURRÚN NT, et al. Operación de Ross en Chile Ross operation in Chile. *Rev Med Chile*. 2010;138:413–20.
4. ROSS D, JACKSON M, DAVIES J. The pulmonary autograft—a permanent aortic valve. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* [Internet]. 1992 Mar 1 [cited 2023 Nov 10];6(3):113–6. Available from: [https://dx.doi.org/10.1016/1010-7940\(92\)90115-E](https://dx.doi.org/10.1016/1010-7940(92)90115-E)
5. MAZINE A, DAVID TE, STOKLOSA K, CHUNG J, LAFRENIERE-ROULA M, OUZOUNIAN M. Improved Outcomes Following the Ross Procedure Compared With Bioprosthetic Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2022 Mar 15 [cited 2023 Nov 10];79(10):993–1005. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35272805/>
6. EL-HAMAMSY I, TOYODA N, ITAGAKI S, STELZER P, VARGHESE R, WILLIAMS EE, et al. Propensity-Matched Comparison of the Ross Procedure and Prosthetic Aortic Valve Replacement in Adults. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Nov 10];79(8):805–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35210036/>
7. GOFUS J, FILA P, DRABKOVA S, ZACEK P, ONDRASEK J, NEMEC P, et al. Ross procedure provides survival benefit over mechanical valve in adults: a propensity-matched nationwide analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 10];61:1357–65. Available from: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezac013>
8. BURATTO E, SHI WY, WYNNE R, POH CL, LAROBINA M, O'KEEFE M, et al. Improved Survival After the Ross Procedure Compared With Mechanical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 Mar 27 [cited 2023 Nov 10];71(12):1337–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29566818/>
9. BOUHOUT I, NOLY PE, GHONEIM A, STEVENS LM, CARTIER R, POIRIER N, et al. Is the Ross procedure a riskier operation? Perioperative outcome comparison with mechanical aortic valve replacement in a propensity-matched cohort †. 2016 [cited 2023 Nov 10]; Available from: <https://academic.oup.com/icvts/article/24/1/41/2835940>
10. EL-HAMAMSY I, ERYIGIT Z, STEVENS LM, SARANG Z, GEORGE R, CLARK L, et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2010 [cited 2023 Nov 10];376(9740):524–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20684981/>
11. SHARABIANI MTA, DOROBANTU DM, MAHANI AS, TURNER M, PETER TOMETZKI AJ, ANGELINI GD, et al. Aortic Valve Replacement and the Ross Operation in Children and Young Adults. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016 Jun 21 [cited 2023 Nov 10];67(24):2858–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27311525/>
12. MAZINE A, DAVID TE, RAO V, HICKEY EJ, CHRISTIE S, MANLHIOT C, et al. Long-term outcomes of the ross procedure versus mechanical aortic valve replacement. *Circulation* [Internet]. 2016 Aug 23 [cited 2023 Nov 10];134(8):576–85. Available from: <http://ahajournals.org>
13. MOKHLES MM, KÖRTKE H, STIERLE U, WAGNER O, CHARITOS EI, BOGERS AJJC, et al. Survival comparison of the ross procedure and mechanical valve replacement with optimal self-management anticoagulation therapy: Propensity-matched cohort study. *Circulation* [Internet]. 2011 Jan 4 [cited 2023 Nov 10];123(1):31–8. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/CIRCULATIONAHA.110.947341/DC1>
14. YOKOYAMA Y, KUNO T, TOYODA N, FUJISAKI T, TAKAGI H, ITAGAKI S, et al. Systematic review and meta-analysis Ross Procedure Versus Mechanical Versus Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: A Network Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association J Am Heart Assoc* [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 9];12:27715. Available from: <https://www.ahajournal.org>
15. KLIEVERIK LMA, TAKKENBERG JJM, BEKKERS JA, ROOS-HESELINK JW, WITSENBURG M, BOGERS AJJC. The Ross operation: A Trojan horse? *Eur Heart J*. 2007 Aug;28(16):1993–2000.
16. ELKINS RC, THOMPSON DM, LANE MM, ELKINS CC, PEYTON MD. Ross operation: 16-year experience. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;136(3).



17. CHAMBERS JC, SOMERVILLE J, STONE S, ROSS DN. Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: Long-term results of the pioneer series. *Circulation*. 1997 Oct 7;96(7):2206–14.
18. OTTO CM, NISHIMURA RA, BONOW RO, CARABELLO BA, RWIN JP, GENTILE F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):E72–227.
19. BALDUS S, BAUERSACHS J, CAPODANNO D, CONRADI L, DE BONIS M, DE PAULIS R, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). [cited 2023 Nov 10]; Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
20. VON ELMA E, ALTMANB DG, EGGERA M, POCOCDK SJ, GOTZSCHEE PC, VANDENBROUCKEF JP. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit*. 2008;22(2):144–50.
21. YOUNG M, WAGNER A. Medical Ethics. *StatPearls* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 8]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30570982/>
22. NOTENBOOM ML, MELINA G, VEEN KM, DE ROBERTIS F, COPPOLA G, DE SIENA P, et al. Long-Term Clinical and Echocardiographic Outcomes Following the Ross Procedure: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2023 Nov 8 [cited 2023 Nov 9]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37938855/>
23. JOSÉ M. GONZÁLEZ SANTOS, MARIO CASTAÑO RUIZ, JAVIER LÓPEZ RODRÍGUEZ, MARÍA J. DALMAU SORLÍ. La operación de Ross: teóricamente ideal, pero ¿ventajosa en la práctica? *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(1):7–11.



Miocardopatía Hipertrófica en ausencia de criterios de hipertrofia. Serie de casos

Julián Vega Adaúy^{1, 2*}, Jesús Urbina Romero^{1**}, Pablo Alarcón Arias^{1, 3***}.

1. Programa de imagen cardíaca y cardiogenética Complejo Asistencial Dr. Hospital Sótero del Río, Santiago de Chile.

2. Instituto Chileno de Imagen Cardíaca, INCIC www.incic.org.

3. Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago de Chile.

*Cardiólogo **Radiólogo ***Genetista Clínico

No presenta conflictos de interés

Recibido el 10 de noviembre 2023/ Aceptado el 13 de diciembre 2023

Rev Chil Cardiol 2023; 42: 172-178

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la miocardiopatía hereditaria más frecuente, su principal expresión fenotípica consiste en hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en ausencia de condiciones de carga que la justifiquen. Cuando existe una variante genética patogénica se denomina MCH sarcomérica. Los criterios diagnósticos más aceptados son $HVI \geq 15$ mm en cualquier segmento o ≥ 13 en ciertas condiciones, criterios que tienen tres inconvenientes: 1) La HCM es una patología donde la HVI es evolutiva, existiendo otros elementos más precoces, pero menos precisos, como criptas, bandas musculares y alteraciones de la válvula mitral y

músculos papilares; 2) Pacientes de baja estatura pueden no alcanzar estos umbrales; 3) La MCH apical no queda siempre bien representada usando estos grosores, requiriendo indexar por tamaño del paciente y/o considerar la HVI relativa (relación grosor apical / basal que no debe superar 1). Presentamos una serie de casos con genotipo confirmado para MCH que no cumplen los criterios de HVI aceptados para MCH y donde se debe individualizar el diagnóstico considerando los tres elementos señalados.

Palabras clave: Miocardiopatía hipertrófica; hipertrofia ventricular; hipertrofia ventricular hereditaria.



Hypertrophic Cardiomyopathy in the absence of hypertrophy criteria: case series

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common inherited cardiac condition; its phenotypic expression consists of ventricular hypertrophy (LVH) unrelated to loading conditions. In patients with a genetic pathogenic variant, the condition is termed sarcomeric HCM. Current diagnostic criteria are based on absolute left ventricular thickness, requiring ≥ 15 mm in any segment or ≥ 13 mm in particular conditions. These criteria have three pitfalls: 1) HCM is an evolving disease where LVH occurs gradually, with other early -but less precise- phenotypic expressions such as myocardial crypts, muscular bands, or mitral and papillary muscle alterations; 2) Patients with short stature tend to

have less LVH and do not reach the proposed thickness threshold. 3) Apical HCM is not correctly addressed in this cut-off as the heart tapers from base to apex, warranting indexing wall thickness to body size and using relative LVH in the apex (ratio from apex/base, abnormal >1). This small case series includes three patients with a pathogenic genetic variant for HCM that doesn't satisfy the current criteria of LVH. For its precise assessment, the aforementioned points must be considered.

Keywords: Hypertrophic Cardiomyopathy; Ventricular Hypertrophy; Hereditary Ventricular Hypertrophy.



Introducción:

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la miocardiopatía hereditaria más frecuente con una prevalencia estimada de 1 caso cada 500 habitantes¹, su principal expresión fenotípica consiste en hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en ausencia de condiciones de carga que la justifiquen. Tiene una base monogénica con un patrón de herencia autosómica dominante, que cuando es posible de identificar el gen -en aproximadamente la mitad de los casos- se denomina MCH sarcomérica. Esta es causada en 75% de los casos por variantes patogénicas en los siguientes genes; miosina cardíaca de unión a la proteína C (MYBPC3, OMIM* 600958), de la cadena pesada de la miosina (MYH7, OMIM* 160760) y de la Troponina T (TNNT2, * 191045)¹.

La imagen cardíaca es la piedra angular en su diagnóstico, que debe comenzar con una ecocardiografía Doppler transtorácica (ETT) y continuar siempre con una resonancia magnética cardíaca (RMC).

Los criterios diagnósticos más difundidos² establecen un grosor de cualquier segmento del ventrículo izquierdo ≥ 15 mm en ausencia de antecedentes familiares de MCH y de ≥ 13 mm en presencia de estos antecedentes, o en algunas condiciones especiales como en los cuales existen alteraciones evidentes en el ECG o genotipo positivo. Estos puntos de corte buscan optimizar a nivel poblacional el rendimiento diagnóstico, evitando el sobre diagnóstico en presencia de HVI leve atribuible a otras causas patológicas o fisiológicas, como, por ejemplo: Hipertensión arterial (HTA) no conocida o remodelado por deporte. No obstante, estos criterios no consideran tres aspectos fundamentales de la MCH:

1. En primer lugar, la MCH es una patología progresiva donde la HVI comienza de forma gradual, existiendo otras manifestaciones fenotípicas menos específicas, pero mucho más precoces que preceden la aparición de HVI, como son:

a. Criptas miocárdicas “patológicas”, concepto no bien definido, pero aceptado generalmente como criptas múltiples, en localizaciones atípicas más allá de la pared inferior basal y profundas, considerando que una cripta aislada en pared inferior es un hallazgo normal.

b. Bandas musculares gruesas

c. Anomalías en la estructura, inserción y grosor de los músculos papilares, músculos bífidos, inserción api-

cal, rotación anterior e hipertrofia aislada de estos.

d. Alteraciones de la válvula mitral, elongamiento del velo anterior con o sin presencia de movimiento sistólico anterior.

2. No considera los pacientes de baja estatura que tienen menor grosor parietal que no llegan a alcanzar el umbral de HVI propuesto por las recomendaciones.

3. La MCH apical habitualmente no cumple los puntos de corte establecidos por las guías, pues el corazón se adelgaza de base a ápex, y la mantención de esta relación es lo importante aquí. Por ejemplo, en presencia de grosores normales a nivel basal (7-9 mm), la presencia de grosores de 10-12 mm a nivel apical es anormal (relación ápex / base > 1).

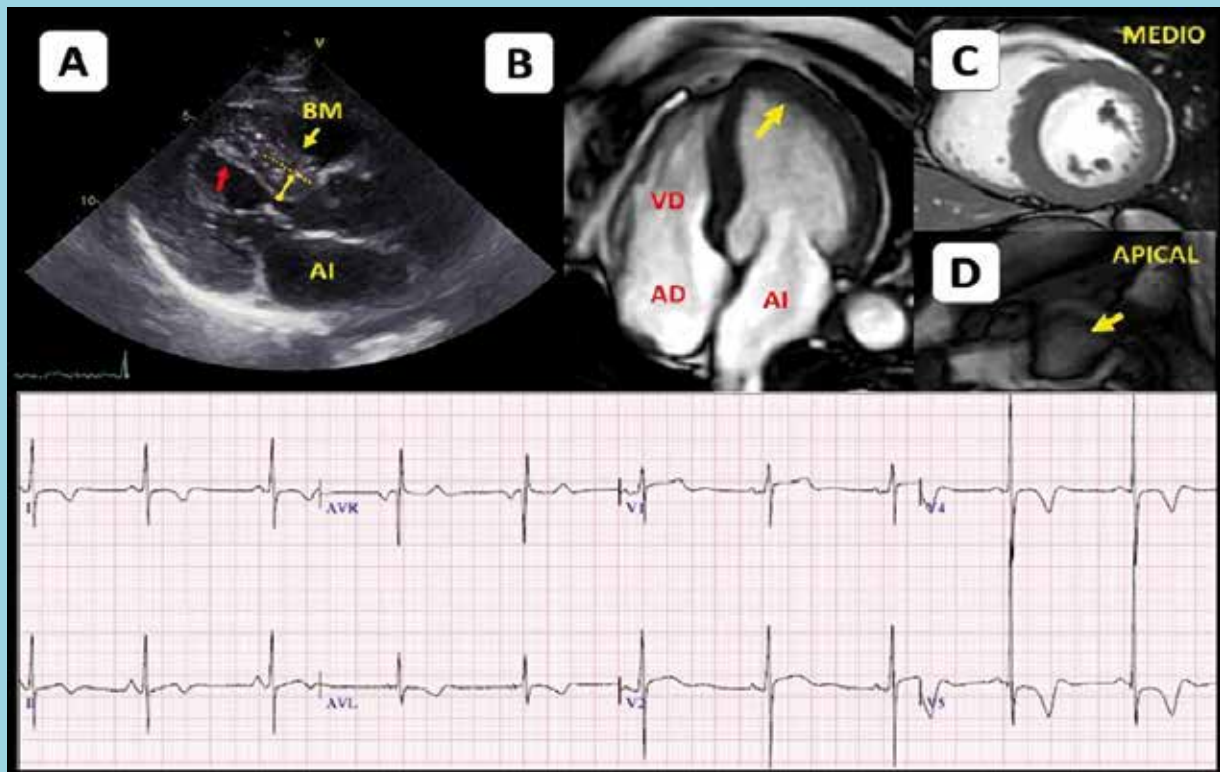
Es así como el grupo del Dr. James Moon en el Bart's Hospital³, utilizando datos de RMC del biobanco del UK, han propuesto indexar los grosores ventriculares por estatura o superficie corporal total (SCT) y que está disponible en la web: <https://hmccalculator.com>

Por otra parte, en el caso específico de la MCH apical se propone indexar el grosor parietal por estatura o SCT. De tal modo, que incluso valores de 5.2 mm/m² (grosor indexado por SCT), que equivalen a casi 8 mm de grosor para una paciente de 1.50 metros de estatura y 55 kg de peso, son considerados anormales⁴. Más práctico aún es utilizar el concepto de hipertrofia apical relativa⁴ que incorpora la relación entre el mayor grosor apical dividido por el mayor grosor del septum interventricular basal, que no debe sobrepasar el valor de 1.

Sumado a lo anterior, debe considerarse que el diagnóstico correcto debe integrar la imagen cardíaca con los antecedentes familiares, la historia clínica, el examen físico, el electrocardiograma (ECG) y el estudio genético molecular (panel de secuenciación de genes asociados MCH). Puntualmente, el ECG es una potente herramienta para diferenciar aumento del grosor del miocardio por hipertrofia vs infiltración o depósito. En la primera el ECG es marcadamente anormal con criterios de voltaje para HVI y anomalías del segmento ST-T; en el segundo caso los complejos QRS tienden a ser pequeños. Es importante destacar que los cambios del ECG en la MCH con frecuencia preceden (incluso por años) a la aparición de HVI, siendo solamente las criptas miocárdicas “patológicas” el único hallazgo fenotípico que precede las alteraciones del ECG en MCH⁵.



Figura 1.



Panel A: ETT paraesternal eje largo. La flecha roja indica una gruesa banda muscular insertada en el Septo anterior flecha amarilla señala la BM cuyo límite se denota con la línea amarilla intermitente. Panel B: RMC imagen de 4 cámaras: la flecha amarilla señala el mayor grosor apical que es desproporcionado para el grosor del septum basal. Panel C: RMC a nivel medio ventricular; Panel D: RMC a nivel apical en diástole donde el segmento apical lateral alcanza 12 mm (flecha amarilla).
AI: Aurícula izquierda, AD: Aurícula derecha, VD: Ventrículo derecho. BM: Banda moderadora.

Por otra parte, existen pacientes que tienen la herencia genética (genotipo positivo), pero que aún no manifiestan la enfermedad clínicamente, vale decir genotipo positivo con fenotipo negativo (GPFN). No obstante, para categorizar a los pacientes en dicho grupo GPFN es crucial asegurar que no se pasa por alto el diagnóstico por imagen de MCH, considerando los puntos aquí expuestos y recurriendo siempre a la RMC.

A continuación, se exponen tres casos de MCH confirmados genéticamente que no cumplen criterios de HVI para MCH según las guías clínicas, dejando de manifiesto la limitación de categorizar la enfermedad en base a un grosor parietal absoluto en ciertos grupos específicos de pacientes.

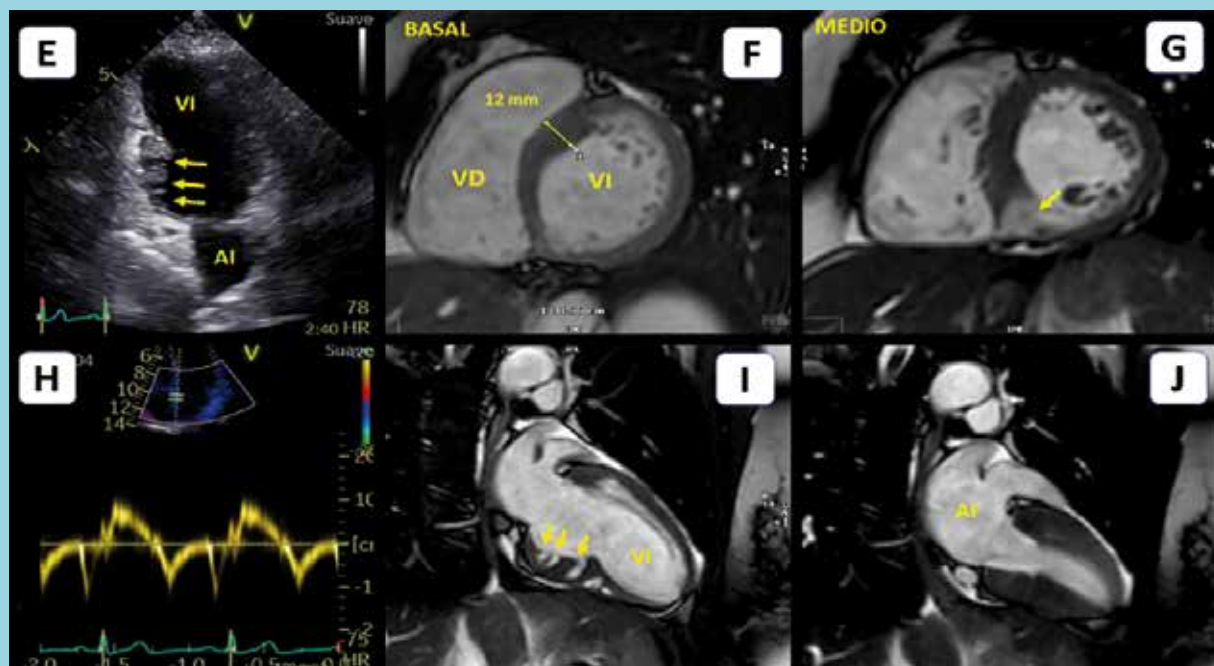
Caso 1 (Figura 1)

Hombre de 71 años, de 1.67 cm de estatura y 57 kg

de peso, SCT 1.64 m², hipertenso en buen control. Por un ECG alterado se realizó un ETT que objetivó grosores del septo anterior basal de 11.5 mm asociado a una gruesa banda muscular y a nivel apical lateral un grosor de 12 mm (7.3 mm/m² relación apex/base >1). Es relevante mencionar la precaución que se debe tener de no incluir ni la banda moderadora (BM) del ventrículo derecho ni la banda muscular en la medida del grosor del septum interventricular (Figura 1 Panel A, flecha amarilla). La RMC confirmó estos grosores y descartó alteraciones tisulares, el test genético confirmó la presencia de una variante patogénica en heterocigosis en el gen ALPK3 (c.3363dup - p.Thr1122Hisfs*14), confirmando el diagnóstico de MCH con grosores parietales <13 mm.



Figura 2.



Panel E: ETT visión de 2 cámaras en diástole, las flechas amarillas señalan tres criptas profundas en pared inferior. Panel F: RMC corte basal del corazón, identificando el Septo anterior basal con grosor de 12 mm. Panel G: RMC corte medio ventricular, la flecha amarilla señala la zona de las criptas que debido a la oblicuidad del corte respecto al eje mayor de las criptas impresiona como un defecto de mayor tamaño. Panel H: ETT Doppler tisular del anillo mitral medial sugerente de disfunción diastólica. Panel I: RMC 2 cámaras del VI en diástole que identifica en su máxima apertura tres criptas profundas en la pared inferior. Panel J: 2 cámaras del VI en sístole donde se aprecia el cierre casi completo de estas criptas al reducirse la cavidad ventricular, hallazgo clave que las diferencia de un divertículo congénito.

AI: Aurícula izquierda, AD: Aurícula derecha, VI: Ventrículo izquierdo, VD: Ventrículo derecho.

Caso 2 (Figura 2)

Mujer de 50 años, de 155 cm de estatura y 55 kg de peso, SCT 1.53 m², sin antecedentes mórbidos, pero con el antecedente de un familiar de primera línea con muerte súbita sin diagnóstico precisado. Por este motivo se realizó un ECG que no demostró alteraciones significativas, y una ecocardiografía Doppler TT que mostró grosores parietales en el ventrículo izquierdo de 12 mm (7.8 mm/m²) a nivel del septo anterior basal, con resto de segmentos de grosor normal (6-8 mm) y un patrón de llenado tipo alteración de la relajación, la pared inferior a nivel basal y medio presentó tres criptas muy profundas hallazgos mejor visualizados en la RMC (Figura 2, panel I), donde se observa además el cierre casi completo de estas criptas en sístole (Figura 2, pa-

nel J), elemento que permite el diagnóstico diferencial con divertículos miocárdicos.

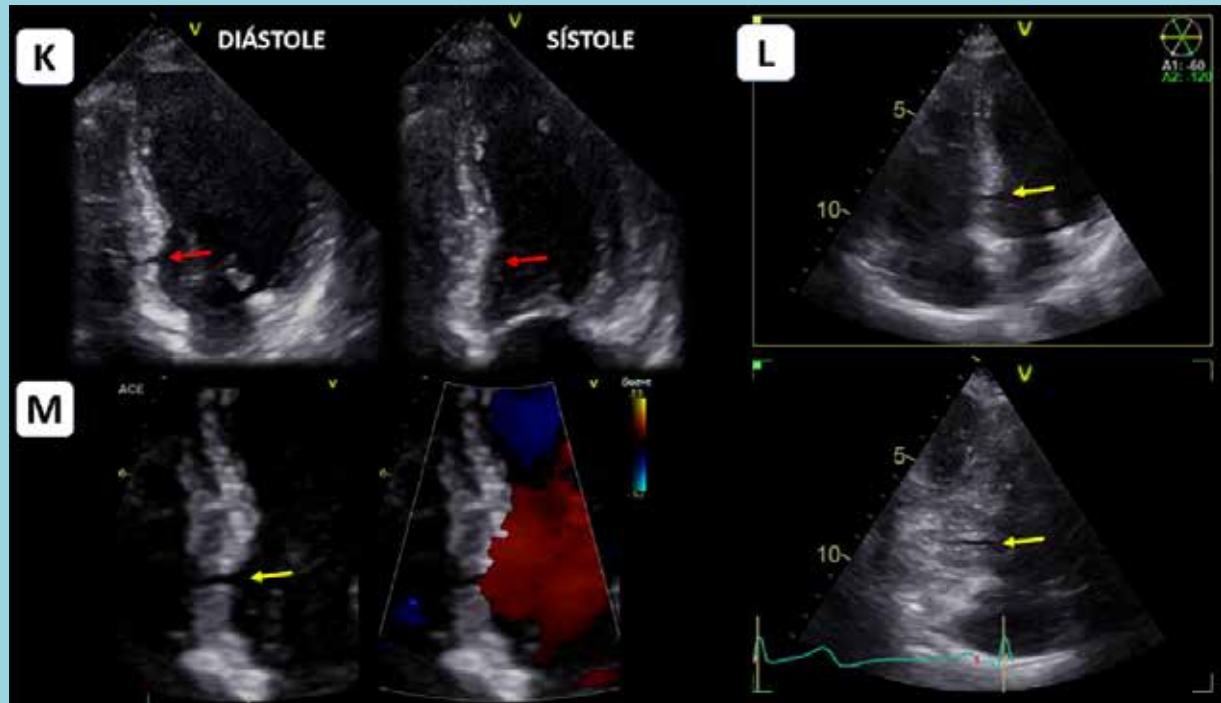
Finalmente, el test genético reportó la presencia de una variante patogénica en heterocigosis en el gen MYBPC3, c.821+1G>A (Splice donor).

Caso 3 (Figura 3)

Mujer de 37 años, sobrina de primera línea de la paciente del caso 2, por estudio de cascada se realiza panel genético encontrando la misma variante patogénica en heterocigosis en el gen ALPK3. El ECG no mostró alteraciones y la ecocardiografía evidenció grosores parietales normales a nivel biventricular (7 mm de grosor máximo en el VI), pero una cripta profunda en el Septo inferior a nivel medio, hallazgo muy atípico por su localización y



Figura 3.



Panel K: ETT visión de 4 cámaras en diástole y sístole, se señala por la flecha roja una cripta profunda en el Septo inferior en la unión del segmento basal y medio la que desaparece en sístole. Panel L: Visión del Septo inferior con triplano, el panel inferior muestra la extensión de la cripta en un corte sagital del septo. Panel M: Zoom de alta resolución de la cripta del Septo inferior con flujo en su interior.

profundidad. En este caso específico en ausencia de hipertrofia ventricular izquierda, las criptas “patológicas” constituyen una expresión fenotípica precoz de la MCH que precede el desarrollo de la HVI, escenario considerado por algunos autores como un estadio “preclínico” de MCH^{5, 6}, aunque en rigor corresponde a una forma más de expresión fenotípica del gen. No obstante, las criptas se deben interpretar con cautela, pues 5% de la población normal las puede tener como hallazgo en una RMC⁷, se ven con mayor frecuencia en la pared inferior basal y cuando son aisladas más aún en dicha localización no constituyen un elemento patológico.

Conclusión:

La MCH es una entidad que tiene distintas manifestaciones o expresiones fenotípicas, los criterios aceptados de HVI son insuficientes para el diagnóstico en ciertos

grupos de pacientes, como se evidencia en los tres casos aquí expuestos, que si bien tienen el diagnóstico fenotípico y genético de MCH, no cumplen los criterios de HVI por grosor parietal absoluto.

Actualmente se está acumulando evidencia que impulsará un inminente cambio en los criterios diagnósticos de MCH, criterios que incorporarán los elementos aquí mencionados. De hecho, las nuevas guías de miocardiopatías, publicadas este año 2023⁸, tienen un fuerte énfasis en el estudio genético, que fue clave para el diagnóstico en estos casos.

Finalmente, en estos casos donde no se cumplen los criterios aceptados de MCH se debe aplicar el buen juicio para integrar los elementos clínicos, antecedentes familiares, hallazgos electrocardiográficos, de imagen cardíaca y estudio genético para así alcanzar la mayor precisión diagnóstica posible.



Referencias

1. TEEKAKIRIKUL P, ZHU W, HUANG HC, FUNG E. Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management. *Biomolecules*. 2019, 16;9(12):878.
2. OMMEN SR, MITAL S, BURKE MA y cols. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology, American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 22;76(25):3022-3055.
3. HUNAIN S, RHODRI D, JOAO A, et al. Beyond 15mm: towards a new personalised, AI measured definition of hypertrophic cardiomyopathy using an age, sex, and body surface area -adjusted approach *Heart* 2023;109:A3-A4.
4. FLETT AS, MAESTRINI V, MILLIKEN D, et al. Diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy: T-wave inversion and relative but not absolute apical left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol*. 2015; 15;183:143-8.
5. MARON MS, ROWIN EJ, LIN D, et al. Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):441-7.
6. MOON JC, MCKENNA WJ. Myocardial crypts: a prephenotypic marker of hypertrophic cardiomyopathy? *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Jul;5(4):431-2.
7. PUNTMANN VO, JANSEN C, NAGEL E. Letter by Puntmann et al regarding article, "Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy". *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012, 1;5(5):e66; author reply e67.
8. ARBELO E, PROTONOTARIOS A, GIMENO JR, et al. ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, 44, 37, 1, 2023;3503–3626.



Subexpansión de stent tratado con balón de Shockwave

Guillermo Ibieta¹, Luis Pérez¹, Jorge Gajardo¹, Reinaldo Venegas¹, Felipe Sepúlveda¹, Isabel Robles¹, Constanza Sandoval¹, Maricela Proboste¹.

1. Laboratorio de hemodinamia, Centro Cardiovascular, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile.

Recibido el 31 de julio 2023 / Aceptado el 10 de noviembre 2023.

Rev Chil Cardiol 2023; 42: 179-182

La calcificación coronaria afecta negativamente los resultados de las intervenciones coronarias al impedir el cruce, lograr una buena aposición y expansión del stent; puede alterar el polímero y la cinética de liberación del fármaco. La subexpansión del stent se asocia a trombosis posterior del stent y/o necesidad de nueva revascularización de la lesión.

Existen distintas técnicas para modificar el calcio de las arterias coronarias como los balones no complacientes (BNC), balones modificadores de placa y tecnologías de ateroablación como la aterectomía rotacional, orbital y

láser. Todas con complicaciones y limitaciones.

La litotripsia intracoronaria es una tecnología nueva, que mediante la emisión de ondas de choque acústicas es capaz de fracturar el calcio coronario profundo mejorando la distensibilidad de la arteria coronaria, lo que permite una adecuada expansión del stent.

En esta oportunidad presentamos el caso de un stent subexpandido debido a una lesión muy calcificada de la arteria coronaria derecha (ACD) tratada con un catéter de Shockwave IVL (Shockwave Medical, Santa Clara, California).

Use of a Shockwave balloon to treat insufficient stent expansion

Coronary calcification negatively affects the results of coronary interventions by preventing crossing, achieving good apposition and expansion of the stent; it may alter the polymer and the kinetics of drug release. Stent underexpansion is associated with subsequent stent thrombosis and/or the need for new revascularization of the lesion.

There are different techniques to modify the calcium of the coronary arteries such as non-compliant balloons (NCB), plaque-modifying balloons and atheroablation technologies such as rotational, orbital and laser ather-

ectomy. All with complications and limitations.

Intracoronary lithotripsy is a new technology that, through the emission of acoustic shock waves, is capable of fracturing deep coronary calcium, improving compliance of the coronary artery, which allows adequate expansion of the stent.

On this occasion, we present the case of an underexpanded stent due to a highly calcified lesion of the right coronary artery (RCA) treated with a Shockwave IVL catheter (Shockwave Medical, Santa Clara, California).

Correspondencia:
Dr. Guillermo Ibieta Carrasco
gibieta@gmail.com.



Introducción:

La calcificación coronaria afecta negativamente los resultados de las intervenciones coronarias al impedir el cruce, lograr una buena aposición y expansión del stent^{1,2,3}; puede alterar el polímero y la cinética de liberación del fármaco⁴. La subexpansión del stent se asocia a trombosis posterior del stent y/o necesidad de nueva revascularización de la lesión⁵.

Existen distintas técnicas para modificar el calcio de las arterias coronarias como los balones no complacientes (BNC), balones modificadores de placa y tecnologías de ateroablación como la aterectomía rotacional, orbital y láser. Todas con algunas limitaciones.

Los BNC pueden no tener la fuerza suficiente para fracturar el calcio y lograr la expansión óptima del stent, pueden conducir a una disección o perforación producida por el barotrauma. La aterectomía con láser sigue siendo imprevisible y la aterectomía rotacional no afecta el calcio profundo^{6,7}. Complicaciones como flujo lento, infarto al miocardio, disección coronaria, embolización distal y perforación son más frecuentes con el uso de las tecnologías ateroablativas en comparación con el uso del balón solo^{8,9}.

La litotripsia intracoronaria (IVL derivado su nombre en inglés) es una tecnología nueva, que mediante la emisión de ondas de choque acústicas es capaz de fracturar el calcio coronario profundo mejorando la distensibilidad de la arteria coronaria, lo que permite una adecuada expansión del stent.

En esta oportunidad presentamos el caso de un stent

subexpandido debido a una lesión muy calcificada de la arteria coronaria derecha (ACD) tratada con un catéter de Shockwave IVL (Shockwave Medical, Santa Clara, California), catéter que contiene múltiples emisores de litotripsia a lo largo del eje de un balón integrado.

Caso Clínico:

Paciente de sexo masculino de 78 años, hipertenso, diabético no insulinorequiriente.

Ingresa con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y el estudio angiográfico demostró una lesión severa y calcificada de la ACD. Se realiza angioplastia con catéter guía AL1, extensor de catéter Telescope (Medtronic®) y rotablator con oliva 1,75 mm. Se predilata con balón 3.0x15 mm y se implantan dos stents farmacoactivo 3.0*28 mm y de 3.0*26 mm. En control angiográfico se evidencia una severa subexpansión del stent a nivel de la zona de mayor calcificación (Figura 1 a-d). Se postdilata con BNC de 3,5 y 4,0 x12 mm, sin éxito. Se decide suspender el procedimiento y planificar el procedimiento con balón de litotripsia intracoronaria.

Realizamos una angioplastia guiada por tomografía de coherencia óptica (OFDI, Fastview®). Sobre un catéter guía AL1 6 F, catéter Telescope® y “anchoring” en marginal aguda, se avanza una guía Pilot 50 al segmento distal de la ACD. El OFDI puso en evidencia que la subexpansión del stent es secundaria a una severa calcificación en 360° grados (Figura 2). Procedimos a IVL con balón de Shockwave® 3,0*12 mm inflado a 4 atm, 4 sesiones de 10

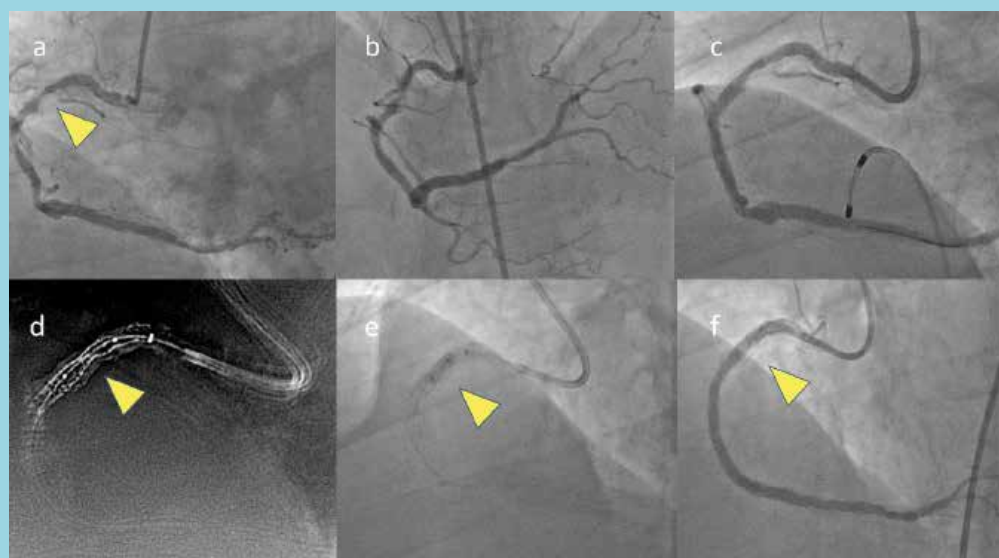


Figura 1: a), b) y c) Coronariografía inicial de ACD, con estenosis severa calcificada. d) imagen de ACD con software clear stent (Siemens), se observa la subexpansión del stent. e) Balón de Shockwave® 3*12 mm inflado en zona de subexpansión. f) Coronariografía final con stent en ACD completamente expandido.

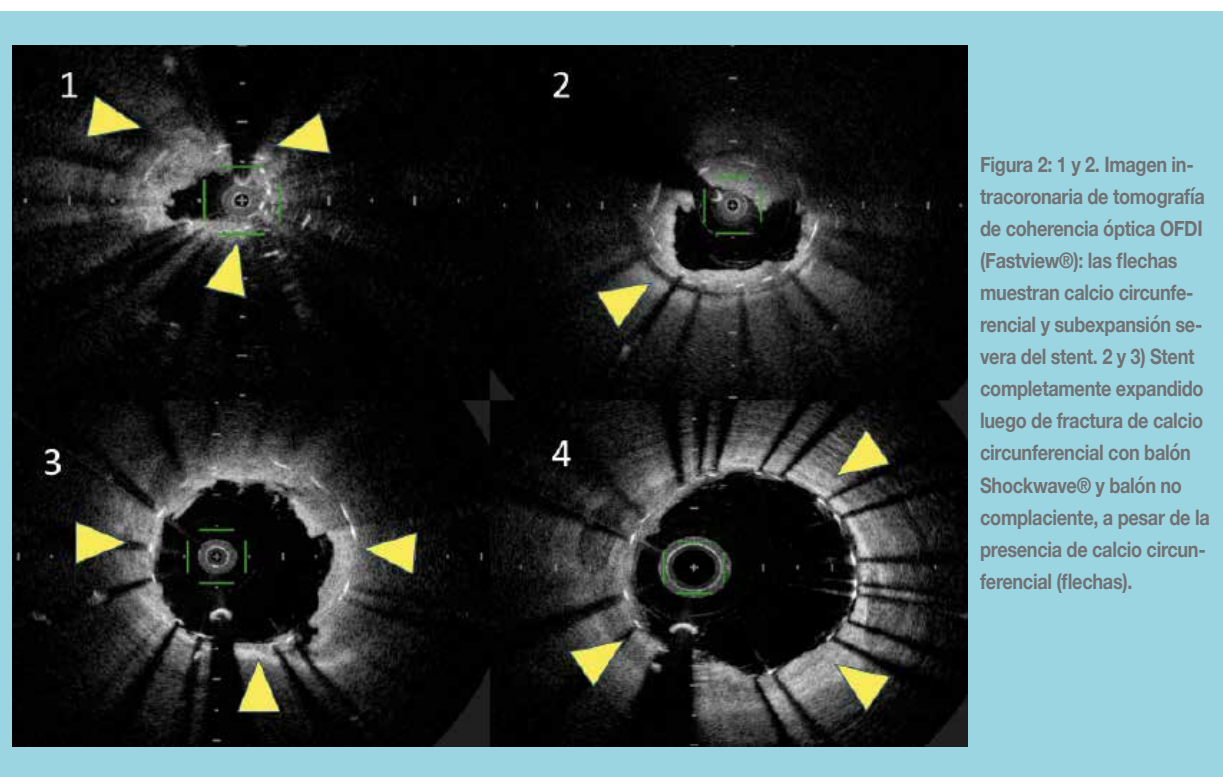


Figura 2: 1 y 2. Imagen intracoronaria de tomografía de coherencia óptica OFDI (Fastview®): las flechas muestran calcio circunferencial y subexpansión severa del stent. 2 y 3) Stent completamente expandido luego de fractura de calcio circunferencial con balón Shockwave® y balón no complaciente, a pesar de la presencia de calcio circunferencial (flechas).

pulsos cada uno logrando fracturar el calcio (Figura 1 e-f). Luego, dilatamos con balón NC 4,5*15 mm logrando una excelente expansión del stent. Se implanta un tercer stent en el segmento 3 de la ACD 3,5*38 mm.

El OFDI de control demuestra una excelente expansión y aposición de los stents sin disección de bordes (Figura 2). Un control angiográfico a los 6 meses muestra persistencia del resultado inicial.

Discusión:

En el tratamiento de lesiones severamente calcificadas, el catéter de Shockwave ofrece varias ventajas en comparación con las tecnologías ya existentes. En primer lugar, mientras los BNC y modificadores de placa requieren una alta presión estática para modificar el calcio, el catéter de IVL utiliza ondas de choque acústicas a través de un balón semicomplaciente que se infla sólo a 4 atm, evitando el barotrauma observado con los BNC. En segundo lugar, las terapias ateroablativas se basan en la cito reducción localizada del calcio superficial sometiendo a los vasos objetivo a efectos térmicos y complicaciones vasculares. Además, poseen una capacidad limitada para modificar el calcio profundo lo que puede afectar negativamente los resultados. El catéter Shockwave, por el contrario, fractura el calcio superficial y

profundo in situ y minimiza el riesgo de complicaciones vasculares o por lesión térmica.

En el caso que presentamos, el balón de Shockwave logró modificar de manera el calcio profundo circunferencial que estaba más allá de un stent subexpandido, lo que permitió una dilatación adecuada del stent previamente implantado.

Los estudios Disrupt CAD (I-IV) en el tratamiento de lesiones severamente calcificadas con catéter Shockwave mostraron 90 % de éxito del procedimiento con valores de 90% libre de MACE a los 30 días. Con muy bajas tasas de IAM periprocedimiento (5% en Disrupt CAD I y 5,8% en Disrupt CAD II), perforaciones coronarias, fenómenos de slow reflow o no reflow^{10,11,12}.

Hay varias áreas de posible mejora del catéter Shockwave principalmente en cuanto al perfil de cruce del dispositivo, mayor flexibilidad del catéter y la longitud de este, lo que podría mejorar la capacidad de liberación en lesiones muy estenóticas, tortuosas y distales.

Aunque los resultados precoces después del uso del catéter Shockwave en lesiones coronarias severamente calcificadas han sido muy prometedores hasta la fecha, se requiere de un seguimiento a más largo plazo para tener evidencia mas sólida en favor de su uso. Otras áreas de interés a investigar con respecto a la modificación de



la calcificación coronaria incluyen paciente con SCA, lesiones coronarias inestables, reestenosis intrastent o, como mostramos en este caso, el rol en stent infraexpandidos^{13, 14}.

En esta oportunidad, demostramos que el balón Shockwave IVL es una excelente herramienta para el tra-

tamiento de una restenosis intrastent secundaria a una expansión inadecuada del mismo debida al calcio subyacente. Es importante enfatizar que el manejo apropiado del calcio intrastent es fundamental para una óptima expansión del stent y así asegurar un excelente resultado clínico a largo plazo.

Referencias

1. ROCHA-SINGH KJ, ZELLER T, JAFF MR. Peripheral arterial calcification: prevalence, mechanism, detection, and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83: E 212–20.
2. MORI S, YASUDA S, KATAOKA Y, MORII I, KAWAMURA A, MIYAZAKI S. Significant association of coronary artery calcification in stent delivery route with restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ J* 2009;73:1856–63.
3. KINI AS, VENGRENKYUK Y, PENA J, et al. Optical coherence tomography assessment of the mechanistic effects of rotational and orbital atherectomy in severely calcified coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;86: 1024–32.
4. WIEMER M, BUTZ T, SCHMIDT W, SCHMITZ KP, HORS-
TKOTTE D, LANGER C. Scanning electron microscopic analysis of different drug eluting stents after failed implantation: from nearly undamaged to major damaged polymers. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75: 905–11.
5. MADHAVAN MV, TARIGOPULA M, MINTZ GS, MAEHARA A, STONE GW, GENEREUX P. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 1703–14.
6. GENEREUX P, MADHAVAN MV, MINTZ GS, et al. Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUTITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) TRIALS. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1845–54.
7. YAMAMOTO MH, MAEHARA A, KARIMI GALOUGAHI K, et al. Mechanisms of orbital versus rotational atherectomy plaque modification in severely calcified lesions assessed by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol Int* 2017;10: 2584–6.
8. ABDEL-WAHABM, BUTTNER H, et al. High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAXUS (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) trial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013; 6:10–9.
9. MATSUO H, WATANABE S, WATANABE T, et al. Prevention of no-reflow/slow-flow phenomenon during rotational atherectomy—a prospective randomized study comparing intracoronary continuous infusion of verapamil and nicorandil. *Am Heart J* 2007;154: 994.e1–6.
10. ALI ZA, NEF H, ESCANED J, et al. Safety and effectiveness of coronary intravascular lithotripsy for treatment of severely calcified coronary stenoses: The Disrupt CAD II study. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12: e008434.
11. HILL JM, KEREIAKES DJ, SHLOFMITZ RA, et al. Intravascular lithotripsy for treatment of severely calcified coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;76: 2635–46.
12. BRINTON TJ, ALI ZA, HILL JM, et al. Feasibility of Shockwave coronary intravascular lithotripsy for the treatment of calcified coronary stenoses: first description. *Circulation* 2019;139: 834–6.
13. WILSON SJ, SPRATT JC, HILL J, et al. Incidence of “shocktopics” and asynchronous cardiac pacing in patients undergoing coronary intravascular lithotripsy. *EuroIntervention* 2020;15: 1429–35.
14. SAITO S, YAMAZAKI S, TAKAHASHI A, et al. Intravascular lithotripsy for vessel preparation in severely calcified coronary arteries prior to stent placement: primary outcomes from the Japanese Disrupt CAD IV study. *Circ J* 2021;85(6):826–33.



Precondicionamiento Isquémico Remoto: bases de la protección y resultados clínicos

Rodrigo Palavecino¹, Savka Valdebenito², Matías Torres², Gina Sánchez¹,
Paulina Donoso².

¹ Programa de Fisiopatología y ² Programa de Fisiología y Biofísica.
Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

Financiamiento: Puente ICBM 570334; Fondecyt 1220325.

Recibido el 25 de septiembre 2023 / Aceptado el 14 de noviembre 2023

Rev Chil Cardiol 2023; 42: 183-189

El preconditionamiento isquémico remoto es una manera eficaz de disminuir el daño por isquemia y reperfusion en el corazón y otros órganos como cerebro o riñón, en modelos experimentales. Este consiste en realizar entre 3 y 5 ciclos de 5 minutos de isquemia seguidos del mismo tiempo de reperfusion, en un tejido alejado del que se quiere proteger, normalmente una extremidad. Estudios preclínicos en animales indican que la isquemia preconditionante inicia señales nerviosas y humores en el tejido isquémico remoto, que en el corazón activan mecanismos de protección. La señal nerviosa se origina en fibras sensoriales que a nivel cerebral producen una activación del sistema parasimpático. El nervio vago activa ganglios cardíacos intrínsecos del corazón lo que induce protección. Además, desde el tejido isquémico se liberan a la circulación diferen-

tes mediadores que viajan en forma libre o en vesículas lipídicas (exosomas) que inician vías de señalización protectoras en el corazón.

A pesar del éxito del preconditionamiento isquémico remoto en animales de experimentación, su aplicación en seres humanos no ha tenido resultados claros. Esta discrepancia puede deberse a una diversidad de factores tales como la edad, la existencia de otras patologías, uso de fármacos u otros tratamientos que afectan la respuesta de los pacientes. Se requiere un mayor conocimiento de las bases moleculares de este mecanismo de protección para que su aplicación en clínica sea exitosa.

Palabras claves: preconditionamiento isquémico remoto; daño por isquemia-reperfusion, infarto de miocardio.

Correspondencia:
Dra. Paulina Donoso
pdonoso@uchile.cl



Remote ischemic preconditioning: Bases and clinical results

In experimental models, remote ischemic preconditioning effectively decreases ischemia reperfusion injury to the heart and other organs such as the brain or kidney. It consists of 3 to 5 cycles of 5 minutes of ischemia followed by 5 minutes of reperfusion, in a remote tissue, usually a limb. Preclinical studies in animals indicate that preconditioning ischemia initiates neural and humoral signals in the remote ischemic tissue, which activate protective mechanisms in the heart. The nervous signal originates in sensory fibers that activate the parasympathetic system in the brain. The vagus nerve activates the intrinsic cardiac ganglia of the heart, leading to protection from ischemic injury. Furthermore, mediators are released from the ischemic tissue into the

circulation that travels freely or in lipid vesicles (exosomes) to the heart where they initiate protective signaling pathways.

Despite the success of remote ischemic preconditioning in experimental animals, its application in humans has not produced clear results. This discrepancy may be due to a variety of factors such as age, the existence of other pathologic processes, or the use of drugs or other treatments that affect the patient's response. An increased knowledge of the molecular bases of this protective mechanism is required for its clinical application to be successful.

Key words: Remote ischemic preconditioning; ischemia-reperfusion injury, myocardial infarction.



Introducción:

El preconditionamiento isquémico es una de las maneras más eficientes para disminuir el daño producido por isquemia-reperusión en el corazón. Consiste en realizar ciclos breves de isquemia y reperusión directamente en el corazón (precondicionamiento isquémico clásico, IPC) o en un órgano o tejido alejado del corazón (precondicionamiento isquémico remoto, RIPC), antes de una isquemia severa seguida de reperusión. Ambas modalidades de preconditionamiento han sido objeto de numerosos estudios desde que fueron inicialmente descritas^{1,2} y, aunque existe bastante información sobre su mecanismo de acción, este aún no se conoce completamente. El IPC no es aplicable en seres humanos, aunque los pacientes con angina previa a un infarto agudo de miocardio, una forma de IPC, tienen un tamaño de infarto menor después de una isquemia en comparación con los pacientes sin angina previa, lo que no se explica por una mayor circulación colateral³. Esta observación sugiere que la angina activa mecanismos de protección semejantes a los que se observan en modelos experimentales de preconditionamiento isquémico. El RIPC es una maniobra sencilla, de bajo costo, segura y de fácil aplicación clínica, que se ha demostrado que reduce el tamaño del infarto cuando se aplica antes de un episodio de isquemia-reperusión (IR) en distintos modelos animales, incluidos ratas, ratones, conejos, perros y cerdos y ha demostrado ser un fenómeno universal que protege del daño por isquemia y reperusión a órganos tan distintos como corazón, riñón, cerebro, intestino o hígado⁴. Al igual que lo observado en el preconditionamiento isquémico clásico, en el RIPC también se observa dos ventanas de protección: una primera ventana temprana, que se manifiesta rápidamente en respuesta a la isquemia remota alcanzando un máximo de protección a alrededor de 2 horas para desaparecer a las 4 horas, y una ventana tardía que se manifiesta a las 24 horas y puede durar un par de días aunque de menor capacidad protectora que la primera ventana y que se debería a modificaciones de la expresión génica de proteínas⁵. La protección del daño por IR puede evaluarse en clínica como la menor necesidad de inotrópicos en el post operatorio, la disminución de arritmias post reperusión, del fenómeno de no reflujo o liberación de marcadores de daño miocárdico. En estudios preclínicos los índices que se usan más frecuentemente para evaluar la efectividad del preconditionamiento son la disminución del tamaño del

infarto y la recuperación de la contractilidad.

Mecanismo de protección en preconditionamiento isquémico remoto.

Las evidencias experimentales indican que la protección provocada por el RIPC se debe a señales nerviosas y a mediadores liberados a la circulación en respuesta a los episodios de isquemia en el tejido remoto. Muchos autores han dedicado enorme esfuerzo y trabajo para comprender cómo funcionan estas señales y cómo pueden ser aplicadas a seres humanos y no es posible en esta revisión citar a todos ellos. Existen excelentes revisiones en la literatura para mayor información sobre el mecanismo de protección inducido por RIPC⁵⁻¹⁰. A continuación, se presenta un resumen de los mecanismos de protección propuestos hasta el momento.

Señales nerviosas. Se propone que el protocolo de preconditionamiento isquémico del tejido remoto funciona como un reflejo nervioso clásico¹¹. La activación de nervios somato sensitivos periféricos inician señales que se integran en el sistema nervioso central donde generan una respuesta eferente vía nervio vago que finalmente activa ganglios cardíacos intrínsecos que activan vías de cardioprotección¹². La interferencia de cualquiera de las ramas de este circuito anula la cardioprotección por el RIPC^{13,14}. Los ganglios cardíacos intrínsecos forman una red interconectada de neuronas postganglionares simpáticas y parasimpáticas que además de sintetizar acetilcolina y noradrenalina producen otras moléculas como óxido nítrico, neuropéptido Y, sustancia P, péptido relacionado al gen de la calcitonina y péptido intestinal¹⁵. Muchas de estas moléculas inducen cardioprotección¹⁶. Sin embargo, corazones aislados (denervados) o cultivos de cardiomiocitos (sin ganglios intrínsecos) también son protegidos del daño por IR por fracciones de plasma obtenidas de animales preconditionados¹⁷, lo que indica que la cardioprotección es una respuesta compleja y que la vía nerviosa no es la única responsable de ella.

Señales humorales. Además de iniciar la respuesta neuronal, la isquemia preconditionante realizada en el tejido remoto libera a la sangre mediadores que llegan al corazón e inducen protección. Estos mediadores son producidos por la célula isquémica, el endotelio, leucocitos o plaquetas y pueden viajar libres en la sangre o en pequeñas vesículas lipídicas llamadas exosomas. Entre



los mediadores a los que se atribuye un rol protector se encuentran adenosina, bradiquinina, óxido nítrico o su metabolito nitrito liberado de endotelio vascular, serotonina liberada de plaquetas activadas y opiodes endógenos^{18,19}. Algunos mediadores pueden tener incluso origen en órganos que no han sufrido isquemia pero que son liberados en respuesta a la estimulación vagal. Así, por ejemplo, la estimulación del intestino por el nervio vago libera la incretina GLP-1 desde las células intestinales, lo que produce un potente efecto cardioprotector. Este efecto es imitado por agonistas del receptor de incretina y bloqueado por sus antagonistas²⁰.

Algunos de los mediadores mencionados viajan libres por la sangre y son presumiblemente los responsables de la reducción del tamaño de infarto que se observa cuando se administra dializados de plasma provenientes de animales precondicionados a corazones no precondicionados^{18,19,21}. Esta protección se atenúa en forma importante cuando el plasma proviene de pacientes con neuropatía diabética, lo que enfatiza la importancia de la vía neural en la producción de factores humores de protección²².

Además de los mediadores solubles, todas las células liberan al espacio extracelular pequeñas vesículas lipídicas (exosomas o microvesículas) que juegan un importante rol en la comunicación entre células y su liberación aumenta en condiciones de estrés²³. Los exosomas se originan en el sistema endosomal y contienen una composición compleja de moléculas, que incluyen proteínas, enzimas, microARN y ARNm, y diferentes tipos de lípidos. Su contenido depende de la célula que las origina y de las condiciones fisiológicas y fisiopatológicas bajo las cuales se produjeron²⁴. Fracciones de plasma enriquecidos en exosomas provenientes de animales precondicionados en forma remota, que probablemente ya no contienen los mediadores solubles descritos anteriormente, al ser infundidos en corazones aislados también protegen a corazones no precondicionados reduciendo el tamaño del infarto luego de IR^{25,26}. Algunos microRNA han sido identificados como mediadores de esta protección, pero los exosomas contienen una variedad de moléculas, aun no estudiadas, que podrían ser responsables o contribuir a la protección. El propio corazón también libera mediadores que pueden proteger del daño por IR a otro corazón no precondicio-

nado²⁵. La protección funciona incluso entre diferentes especies: dializados de plasma obtenidos de donantes humanos pueden proteger los corazones aislados de conejo de la lesión por IR¹⁷. Esto sugiere que, además de ser redundantes, el o los factores que causan la protección se comparten entre diferentes órganos y especies. La señales neuronales y humores producidos por el RIPC activan en el corazón mecanismos de protección similares a los activados por otras maniobras precondicionantes. Los mecanismos son complejos y probablemente son múltiples las vías activadas simultáneamente. Muchos mediadores y enzimas se han relacionado con la protección y entre los más importantes está la activación de la síntesis de óxido nítrico, la activación de proteína quinasa C y la activación de las vías RISK (reperfusion injury salvage kinase) y SAFE (Survivor Activating Factor Enhancement). La vía RISK es activada por receptores acoplados a proteína G o a tirosina kinasas²⁷ mientras que la vía SAFE es activada por TNF-alfa y otras citoquinas proinflamatorias²⁸. Existe consenso en que el principal efecto de la cardioprotección es preservar la función mitocondrial y evitar la apertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial, un importante inductor de muerte celular. Sin embargo, las mitocondrias no son el único blanco de la protección y el precondicionamiento evita el daño de todas las estructuras celulares. Otros factores importantes en la cardioprotección son las defensas antioxidantes del corazón y el control de la inflamación. Existen evidencias que el RIPC aumenta las defensas antioxidantes en el corazón²⁹ y disminuye la inflamación luego de IR, al inhibir la producción de NLRP3 inflamasoma mediada por el factor nuclear kappa beta e inhibir, por ende, la liberación de citoquinas inflamatorias³⁰.

Precondicionamiento isquémico remoto y aplicaciones clínicas.

En el laboratorio los resultados son concluyentes, ya que se trabaja con animales estandarizados jóvenes, sanos, sin consumo de fármacos, sin el uso de otras formas de cardioprotección y con un protocolo anestésico estandarizado y se utiliza siempre la medición de tamaño de infarto como índice de protección. A pesar de los promisorios resultados obtenidos en estos estudios que permiten reducir a más de la mitad el tamaño de



infarto, los resultados en seres humanos no han sido tan exitosos. Una revisión Cochrane del año 2017³¹ analiza 29 estudios fase II que incluyen 5392 pacientes asignados al azar a recibir un protocolo de RIPC vs placebo y concluye que hay evidencia moderada de que el RIPC disminuye el nivel de troponinas T e I en el post operatorio de pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica con o sin cirugía valvular asociada³¹. Sin embargo, los ensayos fase III en cirugía cardíaca de revascularización miocárdica (CABG) con o sin cirugía de válvula y/o aórtica asociada, como el ensayo ERICCA Trial Investigators³² y el estudio RIPHeart Study Collaborators³³, que corresponden a ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y randomizados y que juntos engloban 3015 pacientes, no muestran disminución en los niveles de troponinas T e I post operatoria en favor del grupo sometido a RIPC.

Clásicamente se describe que la edad, los factores de riesgo cardiovascular, el protocolo anestésico y los fármacos interfieren con los mecanismos humorales y neurales del RIPC. En particular la depresión del sistema inmune y del tono parasimpático relacionado con los años, la neuropatía diabética, la disfunción endotelial característica de los factores de riesgo cardiovascular, el uso de sulfonilureas, agonistas GLP-1 y el uso de propofol en los esquemas anestésicos son los más nombrados en la literatura. Aun no existe claridad acerca de cómo estos factores alteran los mecanismos del RIPC. Considerando estas limitaciones que no han sido resueltas en los estudios preclínicos, se continúa hacia estudios clínicos, lo que se refleja en la inconsistencia en los criterios de inclusión de los pacientes y en la falta de reproducibilidad en los resultados obtenidos. Un posible problema con respecto al diseño de RIPHeart y ERICCA fue la falta de estandarización del protocolo de anestesia. En particular, RIPHeart requería el uso de propofol para todos los pacientes y, aunque la anestesia no estaba estandarizada en ERICCA, más del 90% de los pacientes de ERICCA recibieron propofol.

A diferencia de los estudios en adultos, los estudios en niños tienen menos factores que confunden los resultados como la edad, la diabetes mellitus con sus complicaciones y el uso de sulfonilureas o agonistas GLP-1. Sin embargo, el análisis de 9 ensayos clínicos controlados que engloban 467 pacientes menores de 16 años con distintas cardiopatías congénitas muestran

las mismas discrepancias que los estudios en adulto. Algunos de estos estudios mostraron disminuciones en niveles de troponinas o creatina quinasa plasmáticos^{34, 35}, requerimiento de inótrópos³⁵ o marcadores inflamatorios³⁶; otros no encontraron protección cardíaca después de RIPC³⁷⁻⁴².

Entre las diversas variables que podrían haber influido en los resultados de estos ensayos, se destacan las diferencias en los protocolos anestésicos y el protocolo de RIPC usado. Estos últimos son heterogéneos y no existe uniformidad en el número de ciclos, duración, presión de inflado, relación entre la masa del tejido preconditionado y la masa del tejido isquémico, ni en el tiempo transcurrido desde su aplicación hasta la inducción de la isquemia índice. La duración de las ventanas de cardioprotección han sido estudiadas en animales pequeños con un metabolismo rápido, y se han extrapolado los tiempos a los protocolos humanos, lo que puede, en parte, explicar las diferencias entre los promisorios estudios en animales y los decepcionantes estudios en seres humanos. Un protocolo ideal de RIPC debe superar el umbral de cardioprotección y enfocarse en las ventanas precoz y tardías de esta. Lo primero se puede lograr aplicando varios ciclos de isquemia a más de una extremidad, ya que cuando se aplica a un brazo y una pierna se ha visto no sólo disminución en los niveles de troponinas, sino también una disminución de la incidencia de fibrilación auricular postoperatoria, falla renal aguda y días de estancia en la UCI⁴. Lo segundo se podría lograr aplicando los protocolos uno o varios días antes de la cirugía, dando tiempo para que se expresen los efectos genómicos tardíos del RIPC.

Los pacientes con neuropatía y macro y microangiopatía diabética son los más expuestos a sufrir complicaciones por el RIPC debido a que la isquemia exagera la neuropatía y la macro y microangiopatía por lo que es dudoso que estos pacientes se beneficien de un protocolo de RIPC.

En conclusión, hasta la fecha no se ha logrado establecer un claro efecto beneficioso del RIPC en seres humanos. Falta conocer en mayor profundidad los mecanismos responsables de generar la cardioprotección, establecer muy bien los protocolos de preconditionamiento y en lo posible identificar marcadores sanguíneos que permitan evaluar el nivel de preconditionamiento logrado antes de someter al paciente a la cirugía.



Referencias

1. MURRY CE, JENNINGS RB, REIMER KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-1136.
2. PRZYKLENK K, BAUER B, OVIZE M, KLONER RA, WHITTAKER P. Regional ischemic "preconditioning" protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993; 87:893-899.
3. ISHIHARA M, INOUE I, KAWAGOE T, SHIMATANI Y, KURISU S, HATA T, et al. Comparison of the cardioprotective effect of prodromal angina pectoris and collateral circulation in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;95:622-625.
4. CANDILIO L, MALIK A, HAUSENLOY DJ. Protection of organs other than the heart by remote ischemic conditioning. *J Cardiovasc Med*. 2013;14:193-205.
5. LANG JA, KIM J. Remote ischaemic preconditioning - translating cardiovascular benefits to humans. *J Physiol*. 2022; 600: 3053-3067
6. HAUSENLOY DJ, YELLON DM. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application *Cardiovasc Res*. 2008;79:377-386
7. LIM SY, YELLON DM, HAUSENLOY DJ. The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol*. 2010; 105:651-655.
8. HEUSCH G, BÖTKER HE, PRZYKLENK K, REDINGTON A, YELLON D. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 177-195
9. KLEINBONGARD P, SKYSCHALLY A, HEUSCH G. Cardioprotection by remote ischemic conditioning and its signal transduction. *Pflügers Arch - Eur J Physiol*. 2017; 469:159-181.
10. BASALAY MV, DAVIDSON SM, GOURINE AV, YELLON DM.. Neural mechanisms in remote ischaemic conditioning in the heart and brain: mechanistic and translational aspects. *Basic Res Cardiol* 113, 25 (2018).
11. GOURINE A, GOURINE AV. Neural mechanisms of cardioprotection. *Physiology (Bethesda)*. 2014; 29: 133-140.
12. BUCHHOLZ B, KELLY J, MUÑOZ M, BERNATENÉ EA, MÉNDEZ DIODATI N, GONZÁLEZ MAGLIO DH, et al. Vagal stimulation mimics preconditioning and postconditioning of ischemic myocardium in mice by activating different protection mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314:H1289-H1297.
13. STEENSRUD T, LI J, DAI X, MANLHIOT C, KHARBANDA RK, TROPAK M, REDINGTON A. Pretreatment with the nitric oxide donor SNAP or nerve transection blocks humoral preconditioning by remote limb ischemia or intra-arterial adenosine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299:H1598-H1603.
14. DONATO M, BUCHHOLZ B, RODRÍGUEZ M, PÉREZ V, INSERTE J, GARCÍA-DORADO D. et al Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning. *Exp Physiol*. 2013;98:425-434.
15. FEDELE L, BRAND T. The Intrinsic Cardiac Nervous System and Its Role in Cardiac Pacemaking and Conduction. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2020;7:54.
16. PICKARD MJ, BURKE N, DAVIDSON SM, YELLON DM. Intrinsic cardiac ganglia and acetylcholine are important in the mechanism of ischaemic preconditioning. *Basic Res Cardiol*. 2017;112:11.
17. SHIMIZU M, TROPAK M, DIAZ RJ, SUTO F, SURENDRA H, KUZMIN E, et al. Transient limb ischaemia remotely preconditions through a humoral mechanism acting directly on the myocardium: evidence suggesting cross-species protection. *Clin Sci (Lond)*. 2009;117:191-200.
18. HEUSCH G. Molecular Basis of Cardioprotection. Signal Transduction in Ischemic Pre-, Post-, and Remote Conditioning. *Circ Res*. 2015; 116: 674-699.
19. BILLAH M, RIDIANDRIES A, ALLAHWALA U, MUDALIAR H, DONA A, HUNYOR S, et al. (2019). Circulating mediators of remote ischemic preconditioning: search for the missing link between non-lethal ischemia and cardioprotection. *Oncotarget* 2019; 10: 216-244.
20. BASALAY M, MASTITSKAYA S, MROCHEK A, ACKLAND GL, DEL ARROYO AG, SANCHEZ J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mediates cardioprotection by remote ischaemic conditioning. *Cardiovasc Res*. 2016; 112: 669-676.
21. REDINGTON KL, DISENHOUSE T, STRANTZAS SC, GLADSTONE R, WEI C, TROPAK MB, et al. Remote cardioprotection by direct peripheral nerve stimulation and topical capsaicin is mediated by circulating humoral factors. *Basic Res Cardiol* 2012; 107: 241
22. JENSEN RV, STØTTRUP NB, KRISTIANSEN SB, BÖTKER



- HE. Release of a humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients. *Basic Res Cardiol* 2012;107:285
23. VAN NIEL G, D'ANGELO G, RAPOSO G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19:213-228.
24. FEMMINÒ S, PENNA C, MARGARITA S, COMITÀ S, BRIZZI MF, PAGLIARO P. Extracellular vesicles and cardiovascular system: Biomarkers and Cardioprotective Effectors. *Vascul Pharmacol*. 2020;135:106790.
25. GIRICZ Z, VARGA ZV, BARANYAI T, SIPOS P, PÁLÓCZI K, KITTEL Á, et al. Cardioprotection by remote ischemic preconditioning of the rat heart is mediated by extracellular vesicles. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;68:75-78.
26. VICENCIO JM, YELLON DM, SIVARAMAN V, DAS D, BOI-DOKU C, ARJUN S, ET AL.. Plasma exosomes protect the myocardium from ischemia-reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1525-1536.
27. YELLON DM, BEIKOGHLI KALKHORAN S, DAVIDSON SM. The RISK pathway leading to mitochondria and cardioprotection: how everything started. *Basic Res Cardiol*. 2023; 118:22.
28. LECOUR S. Activation of the protective Survivor Activating Factor Enhancement (SAFE) pathway against reperfusion injury: Does it go beyond the RISK pathway? *J Mol Cell Cardiol*. 2009; 47: 32-40.
29. COSTA F, TEIXEIRA R, YAMAKI V, LOPES VALENTE A, PERCARIO S, BRITO. Remote ischemic conditioning enhances heart and brain antioxidant defense. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2020; 19.
30. PEARCE L, DAVIDSON SM, YELLON DM. Does remote ischaemic conditioning reduce inflammation? A focus on innate immunity and cytokine response. *Basic Res Cardiol* 2021; 116: 12.
31. BENSTOEM C, STOPPE C, LIAKOPOULOS OJ, NEY J, HASENCLEVER D, MEYBOHM P, et al. Remote ischaemic preconditioning for coronary artery bypass grafting (with or without valve surgery). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5.
32. HAUSENLOY DJ, CANDILIO L, EVANS R, ARITI C, JENKINS DP, KOLVEKAR S, et al. ERICCA Trial Investigators. Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015;373:1408-1417.
33. MEYBOHM P, BEIN B, BROSTEANU O, CREMER J, GRUENEWALD M, STOPPE C, et al. RIPHeart Study Collaborators. A multicenter trial of remote ischemic preconditioning for heart surgery. *N Engl J Med*. 2015;373:1397-1407.
34. WU Q, WANG T, CHEN S, ZHOU Q, LI H, HU N, et al. Cardiac protective effects of remote ischaemic preconditioning in children undergoing tetralogy of fallot repair surgery: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1028-1037.
35. CHEUNG MM, KHARBANDA RK, KONSTANTINOV IE, SHIMIZU M, FRNDOVA H, LI J, et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:2277-2282.
36. ZHOU W, ZENG D, CHEN R, LIU J, YANG G, LIU P et al. Limb ischemic preconditioning reduces heart and lung injury after an open heart operation in infants. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:22-29.
37. PAVIONE MA, CARMONA F, DE CASTRO M, CARLOTTI AP. Late remote ischemic preconditioning in children undergoing cardiopulmonary bypass: a randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 144: 178-83.
38. LEE JH, PARK YH, BYON HJ, KIM HS, KIM CS, KIM JT. Effect of remote ischaemic preconditioning on ischaemic-reperfusion injury in pulmonary hypertensive infants receiving ventricular septal defect repair. *Br J Anaesth*. 2012;108:223-228.
39. PEPE S, LIAW NY, HEPPONSTALL M, SHEERAN FL, YONG MS, D'UDEKEM Y, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on phosphorylated protein signaling in children undergoing tetralogy of Fallot repair: a randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000095.
40. JONES BO, PEPE S, SHEERAN FL, DONATH S, HARDY P, SHEKERDEMIAN L, et al. Remote ischemic preconditioning in cyanosed neonates undergoing cardiopulmonary bypass: a randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:1334-1340.
41. GUERRA GG, JOFFE AR, SEAL R, PHILLIPOS E, WONG M, MOEZ EK, et al. Pilot randomized controlled trial on early and late remote ischemic preconditioning prior to complex cardiac surgery in young infants. *Paediatr Anaesth*. 2017; 27: 433-441.
42. VERDESOTO RODRIGUEZ MC, SPENCELEY N, ILINA M, DANTON MHD. A Prospective Randomized Blinded Trial of Remote Ischemic Preconditioning in Children Undergoing Cardiac Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;32:313-322.



Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea

Juan Carlos Bahamondes¹, Steffi Seitz².

1. Cirujano Cardiovascular, Hospital Regional Temuco, Chile. Departamento de Cirugía Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

2. Alumna de Medicina. Departamento de Cirugía Facultad de Medicina Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Recibido el 11 de octubre de 2023 / Aceptado el 13 de diciembre de 2023.

Rev Chil Cardiol 2023; 42: 190-197

La cirugía de revascularización coronaria (CABG) es el estándar de tratamiento para la revascularización de la enfermedad de la arteria coronaria izquierda y/o de tres vasos. La cirugía coronaria sin bomba (OPCAB) evita el uso de derivación cardiopulmonar y puede mejorar los resultados a largo plazo al reducir las tasas de lesión miocárdica perioperatoria, accidente cerebrovascular (ACV), deterioro neurocognitivo y mortalidad de causa cardíaca. En la actualidad, se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos desde la popularización del OPCAB en la década de los 90. Sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado ningún beneficio del OPCAB en comparación con la cirugía tradicional a pesar de las reducciones favorables a corto plazo en los requerimientos de transfusión y otras complicacio-

nes postoperatorias. Además, OPCAB se asocia con una revascularización miocárdica menos eficaz y no previene por completo las complicaciones tradicionalmente asociadas con la circulación extracorpórea (CEC). Este artículo revisa la evidencia actual de OPCAB en comparación con CABG tradicional en cuanto a los resultados clínicos a corto y largo plazo.

Se analizan los resultados de la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea (CEC), comparándola con la cirugía convencional (con CEC). La revascularización coronaria sin CEC presenta resultados similares a la convencional, siempre que se cumplan determinadas condiciones en la selección de los pacientes. Una de ellas, muy importante, es la mayor experiencia del cirujano con el procedimiento.

Coronary artery revascularization performed without extracorporeal circulation

The results of coronary artery revascularization performed without extracorporeal circulation (off pump) are compared to those of the traditional ("on pump") procedure. Compliance with selective conditions are required to obtain similar results. The most important being the experience of the surgeon performing the off pump procedure.

Keywords: Coronary Artery Bypass Surgery; Off Pump (MeSH), Myocardial Revascularization (MeSH); Cardiac Surgical Procedures (MeSH); Beating Heart; Coronary Artery Bypass (MeSH).

Correspondencia:
Dr. Juan Carlos Bahamondes S.
jcbahamondes@gmail.com



Introducción:

La cirugía de revascularización coronaria (CABG) se realizó por primera vez por Goetz^{1,2} y fue un procedimiento sin el uso de circulación extracorpórea (CEC) conocido como OPCAB. Sin embargo, en la historia de la cirugía cardíaca, se atribuye a Kolesov el mérito de ser el primero en aplicar esta técnica³, demostrando resultados funcionales y tasas de permeabilidad excelentes⁴. A partir de entonces, con los avances en la CEC, la cirugía convencional (ONCABG) se estableció como el Gold Standard, y el OPCAB no se utilizó hasta que algunos cirujanos lo informaron a mediados de los 80^{5,6,7,8}. Inicialmente, las indicaciones para OPCAB eran pacientes de alto riesgo con comorbilidades médicas graves, incluyendo edad avanzada, enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular periférica y preferencias religiosas^{10,13}. También se incluyeron aquellos con aorta no susceptible de pinzar y/o calcificada, donde el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) por émbolos sería extremadamente alto¹⁴. Los grupos identificados con alto riesgo de morbilidad o mortalidad temprana fueron aquellos con edad >75 años, fracción de eyección inferior (FEVI) al 30%, Infarto al miocardio (IM) reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, ACV, creatinina >130 $\mu\text{mol/L}$, EPOC, enfermedad vascular periférica, cirugía previa y endarterectomía intraoperatoria¹⁵. Las limitaciones iniciales de OPCAB incluyeron dificultad con la exposición de los vasos, especialmente en la pared lateral del corazón^{9,10}. La proporción de CABG realizada como OPCAB aumentó un 20-30% a finales de los 90 y principios de los 2000 gracias a los avances anestésicos y las técnicas quirúrgicas^{9, 10, 11,12}. Se esperaba que OPCAB no fuera inferior a ONCABG en términos de morbilidad, mortalidad y resultados a largo plazo y, especialmente que en países de bajos ingresos fuera económicamente más viable⁹. Dado que se han llevado a cabo diversos estudios para abordar estas interrogantes, se debe evaluar la evidencia disponible para analizar cómo debe llevarse a cabo la OPCAB en la práctica clínica.

Vasos coronarios y conductos

Autores como Lima et al, y Benedetto et al, no muestran diferencias en el número de injertos entre OPCAB y ONCABG^{16, 17}. Otros muestran menor número de injertos con OPCAB¹⁸, pero mayor número de injertos arteriales con OPCAB¹⁹, esto debido a la mayor dificultad de operar con el corazón latiendo y una mayor inestabilidad hemodinámica debido a la manipulación cardíaca²⁰.

Esta dificultad técnica puede influir negativamente tanto en la selección del paciente como en el procedimiento quirúrgico^{21, 22}. El estudio de Magee et al demostró un promedio significativamente menor de injertos con OPCAB. Sin embargo, los pacientes que requerían >3 injertos tenían una mayor probabilidad de ser seleccionados para ONCAB. El estudio introdujo el índice de revascularización completa (ICRV), definido como la proporción de injertos dividida por el número de lesiones angiográficamente significativas, para comparar la integridad de la revascularización entre los 2 grupos. La ICRV fue similar entre ambos métodos, pero demostró que los cirujanos que realizaron OPCAB en menos del 25% de sus pacientes; es decir, con menos experiencia, tuvieron una ICRV significativamente menor en el grupo OPCAB, concluyendo que los pacientes que requirieron menos injertos fueron seleccionados para OPCAB²⁰. Otros estudios muestran una tasa variable de revascularización incompleta (RI) en pacientes con OPCAB^{23,24} y uno de ellos mostró supervivencia libre de eventos para mortalidad por todas las causas ($p<0,001$), muerte cardíaca ($p=0,02$) y eventos mayores cardíacos y cerebro vasculares (MACCE) ($p < 0,001$)²⁵. La arteria coronaria derecha (RCA) se interviene con menos frecuencia ($p < 0,001$) y las arterias diagonales tienen más probabilidades de injertarse en pacientes con OPCAB, mientras que no hubo diferencias en la tasa de injertos de arteria descendente anterior (DA) y de arteria circunfleja¹⁷. La arteria mamaria interna (IMA) se utiliza como conducto en >95% de los casos de OPCAB^{16,18}.

El concepto de revascularización arterial total (TAR) se refiere a la ventaja de los conductos arteriales sobre los venosos en términos de permeabilidad a largo plazo, supervivencia y eventos cardiovasculares adversos²⁶. El Estudio de Permeabilidad de la arteria radial (RAPS), que comparó la permeabilidad de RA y vena safena (SVG) durante 5 años después de la operación, mostró menos oclusión funcional del injerto (RA=12%, SVG= 19,7%, $p=0,03$) y oclusión completa del injerto (RA=8,9%, SVG=18,6). %, $p=0,002$). El uso de arteria mamaria bilateral (BIMA) ha demostrado una mejor supervivencia que la única IMA incluso hasta 9 años. Hay una mayor supervivencia a largo plazo con TAR (BIMA y RA-92%) en comparación con LIMA y SVG (74%) con menos reoperaciones, que disminuyen del 7% al 3% por año^{26, 27}.

Conversión

La conversión de OPCAB a ONCABG se produce por falta de exposición adecuada del vaso, curso intramio-



cárdico profundo, vasos pequeños, adherencias e inestabilidad hemodinámica tras la manipulación del corazón²⁸. Los vasos más frecuentemente implicados en la conversión son los marginales obtusos²⁹. Varios estudios afirman que la tasa de conversión aumenta con el tiempo^{29,30}, siendo la más alta en los centros OPCAB de bajo volumen (3,6% [alta] vs. 6,0% [intermedia] vs. 7,3% [baja], $p < 0,0001$). Este aumento en las tasas de conversión se debió a una mayor cantidad de comorbilidades graves, que los hacen propensos a inestabilidad hemodinámica intraoperatoria³¹. Otras razones incluyen una experiencia reducida del equipo quirúrgico, una baja proporción de casos de OPCAB y un mayor número de cirujanos que realizan OPCAB de forma intermitente¹⁹. Además, la mortalidad por conversión intraoperatoria aumenta entre 6 y 12 veces en aquellos sin conversión intraoperatoria^{29,30,31}. Estudios posteriores demostraron que las conversiones de OPCAB a ONCABG generalmente tienen malos resultados, mostrando una tasa de mortalidad hospitalaria del 6,5% y el 10,3%, respectivamente, para los pacientes convertidos^{32, 33} incluso con una frecuencia similar de factores de riesgo iniciales entre pacientes OPCAB convertidos y no convertidos³⁴.

Morbilidad y mortalidad hospitalaria

Los estudios iniciales fueron análisis retrospectivos e indicaron que OPCAB reduce la morbilidad y mortalidad hospitalarias en CABG^{21,24,28}. Posteriormente, estudios observacionales con una gran muestra y ECA que inicialmente incluían una pequeña muestra y pacientes de bajo riesgo con resultados que, aunque la tasa de mortalidad hospitalaria fue menor para OPCAB, no fue significativamente diferente, y tampoco hubo diferencias significativas en la incidencia de complicaciones posoperatorias^{30,31}.

El ensayo Randomized On/Off Bypass (ROOBY)³⁵ no observó diferencias significativas entre los dos grupos en términos de mortalidad hospitalaria y los resultados mostraron una menor permeabilidad postoperatoria del injerto con OPCAB. Así, se considera que OPCAB es un procedimiento quirúrgico delicado que requiere una experiencia creciente y, en este sentido, parece tener baja reproducibilidad. El estudio multicéntrico y multinacional del grupo CORONARY (CABG Off or On-Pump Revascularization Study), en el que contribuyó nuestro centro, demostró que, aunque la mortalidad hospitalaria es similar entre cirugías para ambos grupos, OPCAB redujo significativamente la necesidad de transfusión y reoperación por sangrado, además de la incidencia de insuficiencia renal aguda y

complicaciones respiratorias. La mortalidad hospitalaria a 30 días entre los grupos fue similar; sin embargo, la morbilidad fue menor en el grupo OPCAB. La mortalidad a 30 días fue similar entre los grupos en algunos estudios, incluido el ensayo CORONARY^{37,38} y menor con OPCAB en otros³⁹. La mortalidad a corto plazo fue similar en varios estudios^{37, 38}. Kowaleswki et al¹⁸ concluyen que OPCAB se asocia con una reducción significativa en las probabilidades de ACV en comparación con ONCABG. Los beneficios de OPCAB en términos de muerte, IM y ACV están significativamente relacionados con el perfil de riesgo del paciente, lo que sugiere que OPCAB debe considerarse seriamente en pacientes de alto riesgo. Muchos estudios de las últimas décadas no lograron mostrar diferencias significativas en la mortalidad perioperatoria entre ambos grupos^{6,14,16,38}, y estudios más recientes tuvieron hallazgos similares¹⁷. Algunos ejemplos incluyen los estudios de Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 y 2), que fueron dos ECA de un solo centro. Esta peor supervivencia con OPCAB podría explicarse por la menor cantidad de anastomosis distales y la tasa de permeabilidad del injerto. Este hecho produce una disminución del 37% en la mortalidad a largo plazo en pacientes con revascularización completa (RC) versus incompleta (RI), efecto más pronunciado en la enfermedad multivaso y la diabetes³⁹. Los factores de riesgo de mortalidad identificados incluyen; conversión intraoperatoria de OPCAB a ONCAB, edad, sexo femenino, enfermedad de la arteria carótida, insuficiencia renal crónica, FEVI baja, balón de contrapulsación intraaórtico preoperatorio e infarto miocárdico (IM) reciente^{17, 37,39}.

Supervivencia

Muchos ECA han demostrado que la tasa de mortalidad temprana de OPCAB es comparable a la de ONCABG. Angelini et al⁴¹ estudiaron 401 pacientes de dos ECA separados durante un período de hasta 6 y 8 años, no encontrando diferencias entre ambos grupos en términos de supervivencia, supervivencia libre de eventos cardíacos adversos mayores, permeabilidad del injerto y calidad de vida. Similares resultados se observaron en el ensayo MASSIII⁴². En el ensayo SMART⁴³ observaron a los pacientes durante 5 años después de la operación para comparar los resultados a largo plazo e informaron que la supervivencia fue considerablemente mejor con OPCAB. Los estudios de los grupos ROOBY y CORONARY también mostraron hallazgos similares.^{35, 37} En el estudio ROOBY³⁵ los resultados a 30 días fueron comparables, mientras que los resultados a 1 año revela-



ron que las tasas de supervivencia y mortalidad cardíaca de OPCAB fueron inferiores a los de ONCABG. Sin embargo, este incluyó resultados de cirujanos no expertos, y fue criticado por la tasa del 12,4% de conversiones intraoperatorias de OPCAB a ONCABG que fue cinco veces mayor que la reportada en la base de datos del STS⁴⁴. En el ensayo CORONARY, en un período de 1 año, la tasa de mortalidad y la incidencia de IM, angina y revascularización repetida fueron comparables³⁶. Similares resultados se encontraron en el seguimiento a 5 años³⁷. Los resultados difieren entre ambos, y se atribuye a la participación de cirujanos expertos en CORONARY. Esto dio lugar a una discrepancia importante en las tasas de conversión intraoperatoria de OPCAB a ONCABG del 7,9% y 12,4%, respectivamente. Debido a que OPCAB es un procedimiento quirúrgico que requiere habilidades de expertos, los beneficios del procedimiento comienzan a aparecer cuando este es realizado por un cirujano con dichas habilidades^{37, 44}.

Calidad de la cirugía: revascularización completa y permeabilidad del injerto

Los factores utilizados para determinar la calidad de CABG incluyen la revascularización completa (RC), así como la permeabilidad posoperatoria del injerto a corto y largo plazo. Por lo tanto, la RC es un factor importante para determinar los resultados a largo plazo, y la revascularización incompleta (RI) compromete los resultados y es factor de riesgo independiente de mortalidad tardía con una supervivencia a 20 años del 42% al 44% en comparación al 75% en aquellos con RC. En estudios recientes, en pacientes de edad avanzada, la RI no afecta la supervivencia a largo plazo, lo que indica que se podría efectuar de esta forma en muchos pacientes de edad avanzada que se someten a OPCAB^{32, 33, 34}. Similares hallazgos se encontraron en un estudio reciente de nuestro grupo en 1353 pacientes al comparar RC versus RI⁴⁵. Con respecto a la permeabilidad postoperatoria del injerto, varios estudios indican que esta es inferior en OPCAB y se asocia con una tasa más alta de eventos a largo plazo debido a la RI y a oclusión del injerto^{20,32}. En los últimos años, han surgido publicaciones que indican que, en instituciones con cirujanos experimentados en OPCAB, los resultados a largo plazo son comparables con los de ONCABG^{33,34}. El estudio GOPCABE demostró con significancia estadística una tasa más alta de oclusión postoperatoria del injerto en el grupo OPCAB (RR, 1,35; IC del 95 %, 1,16-1,57)⁴⁶; esto fue equivalente a un aumento del 35% en la tasa de oclusión

del injerto en los conductos en OPCAB en comparación con ONCAB. Un análisis más detallado mostró que este hallazgo se debió a la oclusión de SVG en OPCAB, mientras que no hubo diferencias significativas cuando se utilizaron LIMA y RA²⁵. En el estudio DOORS, hubo menos injertos de OPCAB en todos los territorios de las arterias coronarias y la permeabilidad en la angiografía postoperatoria a los 6 meses en ONCABG fue significativamente mejor, aunque la permeabilidad de los injertos del territorio anterior fue similar entre los 2 grupos, pero peor en arteria circunfleja y territorios de la arteria coronaria derecha en pacientes OPCAB. La proporción de LIMA permeable fue del 95% en ambos grupos, con proporciones más altas de injertos venosos estenóticos y ocluidos e injertos de la AR o RIMA. La oclusión del injerto puede ser causada por hipercoagulabilidad, pero es más probable que sea causada por problemas técnicos anastomóticos, evitables con la experiencia Del Cirujano Un Factor Importante²⁷.

Opcab En Pacientes De Alto Riesgo

La proporción de personas mayores se ha incrementado a nivel mundial en las últimas décadas. Cada vez más pacientes de edad avanzada se convertirán en candidatos potenciales para CABG. En un metanálisis de pacientes ≥ 70 años⁴⁶ se concluyó que OPCAB puede estar asociado con una menor incidencia de muerte, ACV y arritmias en personas de edad avanzada, lo que puede resultar en una estancia hospitalaria más corta. Este metanálisis ha confirmado que las personas mayores se benefician más con OPCAB. Además, la tasa de criterio de valoración primario compuesto (mortalidad operatoria, IM, ACV, insuficiencia renal, reoperación por hemorragia y dificultad respiratoria del adulto dentro de los 30 días posteriores a la operación) fue significativamente menor en el grupo OPCAB (5,8% frente a 13,3%). Sin embargo, un estudio realizado en pacientes de alto riesgo con un EuroScore de ≥ 5 no mostró diferencias en las tasas de complicaciones y mortalidad entre los grupos durante la observación postoperatoria de 30 días, ni en las tasas de supervivencia a 1 y 5 años; además, la incidencia de ACV fue menor para OPCAB⁴⁷. En cuanto a la supervivencia a largo plazo, se ha descrito que OPCAB es comparable o inferior en caso de RI. En el estudio de Bakaeen utilizando la base de datos STS⁴⁴, en casos graves, definidos como pacientes con un riesgo de mortalidad $\geq 5\%$ calculado utilizando la puntuación STS, se encontró que OPCAB se asociaba con una morbilidad y mortalidad hospitalaria menor.



Complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas se asocian con una mayor morbilidad, mortalidad, hospitalizaciones más prolongadas y mayores costos⁴⁶. Los estudios Coronary y de Puskas et al no han mostrado diferencias en las tasas de ACV perioperatorios a corto plazo, a 1 y a 5 años entre los pacientes con OPCAB y ONCAB^{35, 37}. Otros estudios han demostrado mejores resultados neurocognitivos y tasas de ACV con OPCAB^{41, 46}. La disfunción neurológica se debe a la carga micro embólica y a la hipoperfusión cerebral además de los efectos de la CEC. Más específicamente, estos émbolos cerebrales se liberan del ateroma de la aorta ascendente durante la canulación aórtica para el flujo arterial o cardioplegia anterógrada y el pinzamiento parcial o total para la anastomosis del conducto proximal⁴⁶. Evitar la manipulación aórtica en pacientes con OPCAB se asocia con una menor frecuencia de complicaciones neurológicas postoperatorias. Se debe considerar que la etiología de disfunción neurológica puede ser multifactorial y no puede evitarse únicamente con la reducción de la manipulación aórtica⁴⁸.

Scores de riesgo y mortalidad

Según algunos estudios, los beneficios de OPCAB se observan en aquellos pacientes con altos riesgos de mortalidad^{37,46}. Estos estudios demostraron que un EuroScore >4,5 reduce significativamente la probabilidad de mortalidad operatoria con OPCAB y 5,4 veces la probabilidad de muerte con ONCAB^{46,47}. Se encontró que este beneficio con OPCAB estaba ausente en aquellos con menor riesgo quirúrgico. Para un valor dado del Euroscore, los pacientes ONCAB tenían 2 veces más probabilidad de muerte que los pacientes OPCAB y por cada unidad de aumento en el Euroscore, también tenían 1,4 veces más riesgo de muerte⁴⁸. Otro estudio en pacientes de alto riesgo (Euroscore ≥ 6 , media=8) mostró que el criterio de valoración primario compuesto fue significativamente menor en el grupo OPCAB y la probabilidad de tener uno de los criterios de valoración primarios fue significativamente mayor en los pacientes con ONCAB⁴⁸.

Eventos cardíacos y cerebrales adversos mayores (MACCE)

MACCE comprende: angina, insuficiencia cardíaca congestiva, intervención coronaria percutánea, arritmia, muerte súbita y ACV. En un metaanálisis hubo tasas de angina recurrente similares al año 45 y a los 5 años entre los 2 grupos⁴⁶. Para los otros componentes del MACCE, los eventos a mediano y largo plazo de

IM, insuficiencia cardíaca y ACV fueron similares entre los 2 grupos⁴⁴. Otros estudios no mostraron diferencias en las tasas de IM ni en las tasas de MACCE a 18 meses entre los grupos^{23,36,37}. Por el contrario, el estudio mostró tasas combinadas de MACCE a 2 años más bajas con OPCAB (3,1%) que con ONCAB (4,4%)⁴⁶. Los estudios a más largo plazo no revelaron diferencias en MACCE entre los grupos a 5 años (OPCAB = 14,3%, ONCAB = 13,8%, $P = 0,65$)^{18, 39}, mientras que otros mostraron más tasas de MACCE a 5 años en pacientes con OPCAB que con ONCAB⁴⁴.

Nueva revascularización

Los estudios a corto plazo (1-1,5 años) mostraron tasas de revascularización similares al año entre los 2 grupos, (OPCAB=1,4%, ONCABG=0,8%)³⁵ y a los 18 meses (OPCAB=5,5%, ONCABG=5,7%, $p=0,9$)²⁰. Los estudios a largo plazo no mostraron diferencias en las tasas de revascularización a 5 años entre los grupos. Otros estudios respaldan esto sin diferencias en las tasas de revascularización a 5 años entre los grupos (OPCAB=7,5%, ONCAB=6,8%, $P=0,58$)^{18, 37}.

OPCAB y volumen de cirugía

Algunos estudios han demostrado que la mortalidad y las complicaciones disminuyeron a medida que aumentó el uso proporcional de OPCAB en un hospital^{18,20}. Un estudio¹⁸ mostró que para los hospitales en el cuartil más alto del porcentaje de OPCAB, el riesgo de mortalidad hospitalaria y complicaciones era menor que para ONCAB ($p<0,001$), lo que sugiere que la proporción de procedimientos CABG realizados como OPCAB puede ser mayor. Esto sugiere que algunos hospitales pueden especializarse en la experiencia con OPCAB y que alcanzar un cierto nivel de habilidad es esencial para lograr mejores resultados. Lapar et al mostró una disminución estimada del 5% en el riesgo de muerte entre los pacientes con OPCAB cuando la realizaban cirujanos con el mayor volumen en comparación con una disminución del 3% en los pacientes con ONCABG y que el mayor beneficio en la mortalidad se produce después de 50 operaciones con OPCAB al año y el riesgo más bajo de muerte se observó con cirujanos que efectuaron ≥ 150 procedimientos OPCAB al año⁴⁹. Así, el ensayo ART demostró que los casos realizados por cirujanos con 1-5 procedimientos OPCAB tuvieron una alta tasa de conversión (12,9%), un menor número de injertos ($2,6 \pm 0,88$) y una mayor tasa de mortalidad (4,8%) en comparación con otros subgrupos de OPCAB, con similar presencia de factores de riesgo^{49, 50}.



Conclusiones:

Los resultados de CABG varían según la condición del paciente y el nivel de experiencia del cirujano. La cirugía OPCAB ha tenido una historia accidentada con peaks de uso e inicialmente fue visto como una salida para pacientes de alto riesgo, pero con el desarrollo de mejor instrumentalización para la exposición de los vasos, y la estabilización del corazón, su uso se ha generalizado y aceptado. En OPCAB, se sugiere que la mayor experiencia técnica requerida dificulta la reproducibilidad de la técnica. Los ECA son un medio para examinar la validez de un método de tratamiento en condiciones clínicas generales y producen muchos resultados importantes que contribuyen a crear directrices. Sin embargo, estos pueden incluir sesgos, cómo

limitar la muestra a casos leves que cumplan con el requisito ético y la participación de instituciones y cirujanos sin experiencia en el procedimiento. Hoy en día, muchos reportes indican que las tasas de mortalidad a corto y a largo plazo fueron comparables entre grupos o que OPCAB fue inferior a ONCAB y, por ende, la dificultad de reproducir OPCAB se refleja en estos resultados. Es seguro decir que OPCAB puede realizarse con resultados similares a ONCAB por parte de cirujanos experimentados con la técnica, cuyo dominio requiere una importante curva de aprendizaje. Para evitar resultados desfavorables, se recomiendan estrategias que impliquen una adecuada selección de pacientes, una adecuada formación y una incorporación paulatina de casos más complejos.

Referencias

1. GOETZ RH, ROHMAN M, HALLER JD, DEE R, ROSENAK SS. Internal mammary-coronary artery anastomosis. A non-suture method employing tantalum rings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 41: 378-86.
2. KONSTANTINOV IE, ROBERT H. GOETZ: the surgeon who performed the first successful clinical coronary artery bypass operation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1966-72
3. KOLESOV V.I. Late results of a mammary-coronary anastomosis. *Vestn. Khir. Im. I I Grek.* 1982;128(1):49-53
4. BUXTON B.F., GALVIN S.D. The history of arterial revascularization: from Kolesov to Tector and beyond. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013;2(4):419-426.
5. BENETTI FJ. Direct coronary surgery with saphenous vein bypass without either cardiopulmonary bypass or cardiac arrest. *J Cardiovasc Surg* 1985; 26: 217-22.
6. BUFFOLO E, ANDRADE JC, SUCCI J, L E LEÃO, C GALLUCCI. Direct myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 33: 26-9.
7. ASCIONE R., ANGELINI G.D. OPCAB surgery: a voyage of discovery back to the future. Off-pump coronary artery bypass. *Eur. Heart J.* 2003;24(2):121-124. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00698-X.
8. LEE J.H., CAPDEVILLE M., MARSH D., ABDELHADY K., POOSTIZADEH A., MURRELL H. Earlier recovery with beating-heart surgery: a comparison of 300 patients undergoing conventional versus off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2002;16(2):139-143. doi: 10.1053/jcan.2002.31053.
9. LEE J.H., CAPDEVILLE M., MARSH D., ABDELHADY K., POOSTIZADEH A., MURRELL H. Earlier recovery with beating-heart surgery: a comparison of 300 patients undergoing conventional versus off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2002;16(2):139-143. doi: 10.1053/jcan.2002.31053.
10. MAGEE M.J., JABLONSKI K.A., STAMOU S.C., PFISTER A.J., DEWEY T.M., DULLUM M.K.C. et al Elimination of cardiopulmonary bypass improves early survival for multi-vessel coronary artery bypass patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2002;73(4):1196-1202. doi: 10.1016/S0003-4975(01)03587-1.
11. NIRANJAN G., ASIMAKOPOULOS G., KARAGOUNIS A., COCKERILL G., THOMPSON M., Chandrasekaran V. Effects of cell saver autologous blood transfusion on blood loss and homologous blood transfusion requirements in patients undergoing cardiac surgery on- versus off-cardiopulmonary bypass: a randomised trial. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006;30(2):271-277. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.04.042.
12. VARGHESE D., YACoub M.H., TRIMLETT R., AMRANI M. Outcome of non-elective coronary artery bypass grafting without cardio-pulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001;19(3):245-248. doi: 10.1016/S1010-7940(01)00583-8.
13. FRANKEL T.L., STAMOU S.C., LOWERY R.C., KAPETANAKIS E.I., HILL P.C., HAILE E. et al Risk factors for hemorrhage-related reexploration and blood transfusion after conventional versus coronary revascularization without cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005;27(3):494-500. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.11.021.



14. KAPETANAKIS E.I., STAMOU S.C., DULLUM M.K.C., HILL P.C., HAILE E., BOYCE S.W. et al. The impact of aortic manipulation on neurologic outcomes after coronary artery bypass surgery: a risk-adjusted study. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;78(5):1564–1571. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.05.019.
15. BAKAEEN FG, SHROYER AL, GAMMIE JS, SABIK JF, CORNWELL LD, COSELLI JS, et al. Trends in use of off-pump coronary artery bypass grafting: Results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(3):856–853. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.047. 64 e1; discussion 63–4.
16. LIMA R.D.C., ESCOBAR M.A.S., LOBO FILHO J.G., DINIZ R., SARAIVA A., CÉSIO A. Surgical results of coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass: analysis of 3,410 patients. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2003;18(3) doi: 10.1590/S0102-76382003000300011.
17. BENEDETTO U., ALTMAN D.G., GERRY S., GRAY A., LEES B., FLATHER M., TAGGART D.P. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: Insights from the Arterial Revascularization Trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018;155(4):1545–1553.e7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.135.
18. KOWALEWSKI M, PAWLISZAK W, MALVINDI PG, BOKSZANSKI MP, PERLINSKI D, RAFFA GM. Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(1):60–77. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.042. e1-58.
19. EMMERT M.Y., SEIFERT B., WILHELM M., GRÜNENFELDER J., FALK V., SALZBERG S.P. Aortic no-touch technique makes the difference in off-pump coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011;142(6):1499–1506. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.04.031.
20. MAGEE M.J., HEBERT E., HERBERT M.A., PRINCE S.L., DEWEY T.M., CULICA D.V. et al. Fewer grafts performed in off-pump bypass surgery: patient selection or incomplete revascularization? *Ann. Thorac. Surg.* 2009;87(4):1113–1118. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.088.
21. SABIK J.F., GILLINOV A.M., BLACKSTONE E.H., VACHA C., HOUGHTALING P.L., NAVIA J. et al. Does off-pump coronary surgery reduce morbidity and mortality? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002;124(4):698–707. doi: 10.1067/mtc.2002.121975.
22. HANNAN E.L., WU C., SMITH C.R., HIGGINS R.S., CARLSON R.E., CULLIFORD A.T. et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation.* 2007;116(10):1145–1152. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675595.
23. OMER S., CORNWELL L.D., ROSENGART T.K., KELLY R.F., WARD H.B., HOLMAN W.L. et al. Completeness of coronary revascularization and survival: Impact of age and off-pump surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;148(4):1307–1315.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.039.
24. KLEISLI T., CHENG W., JACOBS M.J., MIROCHA J., DE-ROBERTIS M.A., KASS R.M. et al. In the current era, complete revascularization improves survival after coronary artery bypass surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005;129(6):1283–1291. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.12.034.
25. NAKANO J., OKABAYASHI H., NOMA H., SATO T., SAKATA R. The impact of incomplete revascularization and angiographic patency on midterm results after off-pump coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;147(4):1225–1232. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.03.026.
26. PUSKAS J.D., YANAGAWA B., TAGGART D.P. Off-pump, multiple arterial grafting with minimal aortic manipulation: Is it for everyone? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016;151(1):4–6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.09.116.
27. HOULIND K., FENGER-GRØN M., HOLME S.J., KJELDSEN B.J., MADSEN S.N., RASMUSSEN B.S. et al. DOORS Study Group Graft patency after off-pump coronary artery bypass surgery is inferior even with identical heparinization protocols: results from the Danish On-pump versus Off-pump Randomization Study (DOORS). *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;148(5):1812–1819.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.024.
28. PUSKAS J.D., KILGO P.D., KUTNER M., PUSCA S.V., LATTOUF O., GUYTON R.A. Off-pump techniques disproportionately benefit women and narrow the gender disparity in outcomes after coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2007;116(11) Suppl.:I192–I199. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678979.
29. EDGERTON J.R., DEWEY T.M., MAGEE M.J., HERBERT M.A., PRINCE S.L., JONES K.K. et al. Conversion in off-pump coronary artery bypass grafting: an analysis of predictors and outcomes. *Ann. Thorac. Surg.* 2003;76(4):1138–1142. doi: 10.1016/S0003-4975(03)00747-1.
30. JIN R., HIRATZKA L.F., GRUNKEMEIER G.L., KRAUSE A., PAGE U.S., III Aborted off-pump coronary artery bypass patients have much worse outcomes than on-pump or successful off-pump patients. *Circulation.* 2005;112(9) Suppl.:I332–I337.
31. MUKHERJEE D., ASHRAFIAN H., KOURLIOUROS A., AHMED K., DARZI A., ATHANASIOU T. Intra-operative conversion is a cause of masked mortality in off-pump coronary artery bypass: a meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*



- 2012;41(2):291–299. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.05.023.
32. QUIN JA, WAGNER TH, HATTLER B, CARR BM, COLLINS J, ALMASSI GH, et al. Ten-Year Outcomes of Off-Pump vs On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in the Department of Veterans Affairs: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2022 Apr 1;157(4):303-310. doi: 10.1001/jamasurg.2021.7578.
33. KING N. On vs. off pump coronary artery bypass grafting: the next chapter. *Ann Transl Med.* 2017 Mar;5(5):116. 10.21037/atm.2017.01.51.PMID: 28361081
34. PARK SJ, JO AJ, KIM HJ, CHO S, KO MJ, YUN SC et al. Real-World Outcomes of On- vs Off-pump Coronary Bypass Surgery: Result From Korean Nationwide Cohort. *Ann Thorac Surg.* 2022 Jun;113(6):1989-1998. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.07.035. Epub 2021 Aug 13.
35. HATTLER B, MESSENGER JC, SHROYER AL, COLLINS J, HAUGEN SJ, GARCIA JA et al. Off-Pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization: results from the veterans affairs randomized on/off bypass (ROOBY) trial. *Circulation* 2012; 125: 2827-35.
36. LAMY A., DEVEREAUX P.J., PRABHAKARAN D., TAGGART D.P., HU S., PAOLASSO E., STRAKA Z., PIEGAS L.S., et al. CORONARY Investigators Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(13):1179–1188. doi: 10.1056/NEJMoa1301228.
37. LAMY A., DEVEREAUX P.J., PRABHAKARAN D., TAGGART D.P., HU S., STRAKA Z., PIEGAS L.S. et al. CORONARY Investigators Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(24):2359–2368. doi: 10.1056/NEJMoa1601564.
38. SHROYER A.L., HATTLER B., WAGNER T.H., COLLINS J.F., BALTZ J.H., QUIN J.A., et al Veterans Affairs ROOBY-FS Group Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(7):623–632. doi: 10.1056/NEJMoa1614341.
39. ASCIONE R, REEVES BC, TAYLOR FC, SEEHRA HK, ANGELINI GD. Beating heart against cardioplegic arrest studies (BHACAS 1 and 2): quality of life at mid-term follow-up in two randomised controlled trials. *Eur Heart J.* 2004 May;25(9):765-70. doi: 10.1016/j.ehj.2003.11.015.
40. PUSKAS JD, THOURANI VH, KILGO P, COOPER W, VASILIADES T, VEGA D et al. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1142-7.
41. Angelini GD, Culliford L, Smith DK, Hamilton M, Murphy GJ, Ascione R et al. Effects of on- and off-pump coronary artery surgery on graft patency, survival, and health-related quality of life: long-term follow-up of 2 randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 295-303
42. HUEB W, LOPES NH, PEREIRA AC, SOARES PR, FAVARATO D, VIEIRA RD et al. Five-year follow-up of a randomized comparison between off-pump and on-pump stable multivessel coronary artery bypass grafting. The MASS III trial. *Circulation* 2010; 122: S48-52.
43. SMART NA, DIEBERG G, KING N. Long-Term Outcomes of On- Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Mar 6;71(9):983-991. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.049.
44. BAKAEEN FG, SHROYER AL, GAMMIE JS, SABIK JF, CORNWELL LD, COSELLI JS, et al. Trends in use of off-pump coronary artery bypass grafting: Results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(3):856–853. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.047. 64 e1; discussion 63-4.
45. BAHAMONDES JC. Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea después de 20 años. Resultado y seguimiento en 1353 pacientes en el sur de Chile. *Rev Med Chile* 2021; 149:1309-1319.
46. DIEGELER A., BÖRGERMANN J., KAPPERT U., BREUER M., BÖNING A., URSULESCU A. et al. GOPCABE Study Group Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(13):1189–1198. doi: 10.1056/NEJMoa1211666.
47. TAKAGI H, MATSUI M, UMEMOTO T. Lower graft patency after off-pump than on-pump coronary artery bypass grafting: an updated meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: e45-7.
48. CAVALLARO P, ITAGAKI S, SEIGERMAN M, CHIKWE J. Operative mortality and stroke after on-pump vs off-pump surgery in high-risk patients: an analysis of 83,914 coronary bypass operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 159-64
49. TAGGART DP, ALTMAN DG, GRAY AM, LEES B, NUGARA F, YU LM ET al. Effects of on-pump and off-pump surgery in the Arterial Revascularization Trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Jun;47(6):1059-65. doi: 10.1093/ejcts/ezu349. Epub 2014 Sep 12
50. LAPAR D.J., MERY C.M., KOZOWER B.D., KERN J.A., KRON I.L., STUKENBORG G.J. et al. The effect of surgeon volume on mortality for off-pump coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012;143(4):854–863. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.12.048.



In Memoriam Dr. Ramón Corbalán Herreros

Mónica Acevedo, Sergio Lavandero.

Recibido el 22 de diciembre 2023 / Aceptado el 27 de diciembre 2023

Rev Chil Cardiol 2023; 42: 198-199

El pasado 11 de noviembre de 2023 falleció el Dr. Ramón Corbalán Herreros, reconocido cardiólogo e integrante activo de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular desde sus comienzos. A través de esta nota queremos extender todo nuestro reconocimiento y gratitud a quien fuera uno de los más destacados cardiólogos de las últimas décadas en nuestro país, razón por la cual fue nombrado “Maestro de la Cardiología Chilena” en el año 2009, a la vez que expresamos las condolencias a su familia, amigos y colegas.

Estamos convencidos de que algunas personas son elegidas para realizar misiones especiales durante su existencia terrenal en nuestra sociedad, dadas sus excepcionales características personales, profesionales y de liderazgo. El Dr. Corbalán fue una de ellas, ya que más que cardiólogo y profesor universitario, fue un maestro que contribuyó significativamente al desarrollo de la investigación clínica cardiovascular de excelencia y a la formación de nuevas generaciones de profesionales y científicos. En el plano personal, se destacó por sus innumerables virtudes, como su sabiduría, bondad y cercanía que extendió entre aquellos que le rodeaban, mientras que, desde su quehacer profesional, se le reconoció y recordará como un médico cardiólogo y científico clínico excepcional, experto en arritmias e insuficiencia cardíaca.

El Dr. Ramón Corbalán se graduó de médico-cardiólogo en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y realizó su especialización en Harvard University, USA. Fue por varias décadas Profesor de la División de Cardiología de la Facultad de Medicina de la Pontificia

Universidad Católica de Chile, y durante su trayectoria académica recibió múltiples reconocimientos nacionales e internacionales, destacándose por su monumental trabajo científico global, con 280 publicaciones y 37.000 citaciones.

Desde sus inicios en la medicina, su liderazgo en la investigación clínica fue palpable, marcando hitos significativos como su emblemática publicación en la *Revista Science*, en 1973, sobre la influencia del estrés en el funcionamiento cardíaco, realizada durante su estancia en Harvard. Su capacidad para influir sobre el área de la cardiología trascendió los límites de su entorno a nivel nacional, siendo reconocido por sus logros y capacidades por la comunidad cardiológica mundial. Su vocación por la investigación estuvo presente hasta sus últimos días, interesado en los recientes avances de la medicina cardiovascular, revisión de artículos científicos y las tres publicaciones que realizó durante el año 2023.

Su excepcional liderazgo se manifestó con su capacidad de ver más allá que el promedio de las personas e identificar oportunidades y desafíos inéditos para su tiempo. Un ejemplo concreto fue su impulso al trabajo multidisciplinario en investigación básico-clínico en el área cardiovascular que se ha desarrollado por más de tres décadas entre integrantes de la Universidad de Chile y la Pontificia Universidad Católica de Chile. Hoy, ambas instituciones son patrocinadoras del Centro Avanzado de Enfermedades Crónicas (ACCDIS), que tiene como una de sus misiones la investigación cardiovascular de excelencia. El Dr. Corbalán fue uno de los arquitectos



de este Centro, promoviendo tempranamente la colaboración interinstitucional y formando a generaciones de profesionales, médicos y especialistas científicos en el área cardiovascular.

Destacable, además, fue su larga trayectoria como activo miembro de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, de la cual fue Presidente en el año 1990, y donde tuvo el honor de presidir distintas instancias, como el Congreso Chileno de Cardiología, Departamentos y equipos de estudio e investigación societarios.

En su largo paso por SOCHICAR, también será recordado por ser el primer Co-Editor de la Revista Chilena de Cardiología, miembro de su comité editorial y autor

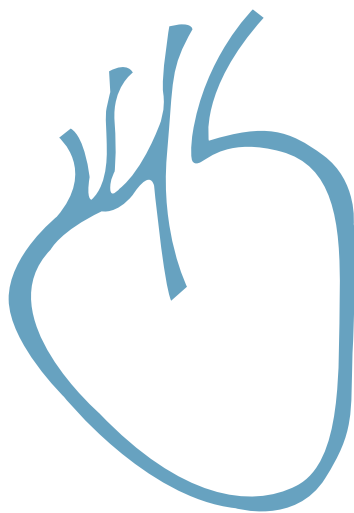
o coautor de diversos artículos publicado en este medio. Una de sus más recordadas participaciones en esta entidad fue su participación como impulsor y uno de los principales integrantes del “GEMI”, grupo dedicado a mantener actualizada la información sobre el manejo del infarto del miocardio y que influyó significativamente en mejorar su prevención a nivel nacional.

No podemos finalizar este reconocimiento al Dr. Ramón Corbalán sin mencionar dos aspectos muy relevantes de su actuar como médico y docente: la gran adhesión y confianza expresada por sus numerosos pacientes y el cariño entrañable que le tuvieron y tendrán todos quienes fuimos sus alumnos en la Escuela de Medicina.



Dr. Ramón Corbalán Herreros.

Sociedad Chilena de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular





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. Explícite los métodos y técnicas utilizadas de modo suficiente como para que otros investigadores puedan reproducir sus resultados. Si los métodos son de uso habitual, límitese a nombrarlos o proporcione una referencia donde la técnica se explique con más detalle. Especifique si los procedimientos experimentales 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 anoni-

mato 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, sustituya 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 al 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. Respetar el límite máximo de longitud permitido por esta Revista: 12 páginas para los "Trabajos de investigación"; 6 páginas para los "Casos Clínicos", 10 páginas para los "Artículos de revisión" y 4 páginas para las "Cartas al editor".
- ☐ 4. Incluye un resumen de hasta 250 palabras, en castellano y en lo posible, traducido al inglés.
- ☐ 5. Las citas bibliográficas se limitan a un máximo de 30 y se presentan con el formato internacional exigido por la revista.
- ☐ 6. Incluye como citas bibliográficas sólo material publicado en revistas de circulación amplia, o en libros. Los resúmenes de trabajos presentados en congresos u otras reuniones científicas pueden incluirse como citas bibliográficas únicamente cuando están publicados en revistas de circulación amplia.
- ☐ 7. En "Página de títulos" se especifica lo relativo a fuente de financiamiento.
- ☐ 8. En "Métodos" se deja explícito que se cumplieron las normas éticas exigidas internacionalmente. Para los estudios en humanos, se debe identificar a la institución o el comité de ética que aprobó su protocolo.
- ☐ 9. El manuscrito fue organizado de acuerdo a las "Instrucciones a los autores", publicadas en cada revista y se entregan 3 copias de todo el material incluso de las fotografías.
- ☐ 10. Las tablas y figuras se prepararon considerando la cantidad de datos que contienen y el tamaño de letra que resultará después de la necesaria reducción a imprenta.
- ☐ 11. Si se reproducen tablas o figuras tomadas de otras publicaciones, se proporciona autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.
- ☐ 12. Las fotografías de pacientes y las figuras (radiografías, etc.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas.
- ☐ 13. Se indican números telefónicos y de fax del autor que mantendrá contacto con la revista.

Nombre y firma del autor que mantendrá contacto con la revista

Teléfonos: _____ Fax _____ Correo electrónico _____



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.

TÍTULO DEL MANUSCRITO:

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

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

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

Tabla: Códigos de participación

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

NOMBRE Y FIRMA DE CADA AUTOR

CÓDIGOS DE PARTICIPACIÓN

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Sociedad Chilena de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular

