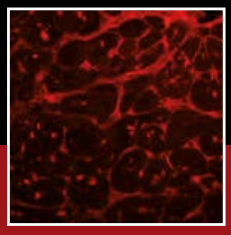
ISSN 0329-0433 | ISSN 1853-2357 (en línea)



REVISIÓN POR EXPERTOS

Nuevos aspectos en la fisiopatología de la hipertrofia ventricular izquierda

Eliana P. Bin, Anabella Gómez, Ricardo J. Gelpi, Martín Donato

CONAREC

Marzo - Abril de 2018 - Año 34 - Nº 143

REVISIÓN ANUAL

Asistencia ventilatoria mecánica en el posoperatorio normal de cirugía cardiovascular

Martín Lugaro

MONOGRAFÍA SELECCIONADA

N-óxido de trimetilamina y su relación con la enfermedad coronaria

Maciezrynski LE

ARTÍCULOS ORIGINALES

Estado actual de las residencias de Cardiología: Resultados de la 5ª Encuesta Nacional de Residentes (ENARE V)

Cigalini IM, Igolnikof DB, García Zamora S, Fallabrino LN, Colombo Viña NA, Tissera G, Melchiori RE, Duronto EA, Iglesias RM, Grancelli HO; en representación del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC)

Estenosis valvular aórtica, evaluación de un grupo pacientes en un hospital de referencia de la provincia de Buenos Aires

Vayo MA, Ruiz L, Del Río N, Cuello K, Geronés L, Hauqui A, Portis M, Marelli R

Impacto de la nueva clasificación de la insuficiencia cardíaca en el pronóstico hospitalario y a largo plazo

Barros M, Crimella C, Pérez Bec M, De La Vega A, Giarroco A, Zaidel EJ, Sosa Liprandi ML, Sosa Liprandi A

CASOS CLÍNICOS

Aleteo típico en una paciente atípica

Cousirat Liendro M, Gimeno M, Raus LH, Rodríguez Rohwain V, Souto JM

Muerte súbita arritmogénica de etiología neurovascular

Torres F, Galiana F, Muñoz M, Pulenta P, Migone G, Rubira M, Piasentin J, Peñafort F

IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

Evolución inusual de una patología poco frecuente

Tupayachi O, Creta V, Amrein E, Federik G, Santillán J, Ginesi A, Bertolino T, Higa C

PUBLICACIONES LATINOAMERICANAS S.R.L.
www.publat.com.ar

Publicación Científica del CONAREC
Consejo Argentino de Residentes de Cardiología
www.conarec.org

Alplax®

ALPRAZOLAM

Más allá del efecto ansioléptico [1]

Modifica los mediadores primarios de la cascada del estrés [2]

Disminuye la vulnerabilidad frente al estrés [3]

Favorece la resiliencia [4]

Garantía de calidad farmacéutica

La más alta tecnología de fabricación, bajo normas internacionales

Confiabilidad y seguridad ansiolítica

Más de 100 controles garantizan la calidad Gador

Insumos y procesos que son claves del cumplimiento de la prescripción

PRESENTACIONES:

ALPLAX® 0,25, 0,5 y 1 mg:
Envases con 30 y 60 comprimidos ranurados.

ALPLAX® 2 mg:
Envases con 30 y 60 comprimidos multirranurados.

ALPLAX® XR 0,5, 1 y 2 mg:
Envases con 20 comprimidos de liberación controlada.

ALPLAX

ALPLAX XR

IOMA Instituto de Obra Médico Asistencial

PAMI INSSJP

RECETARIO SOLIDARIO

1. Soria C, et al. El proyecto GEMA. Mecanismos Neurobiológicos. Carga Alostática. Segunda parte. Información Científica Gador, 2011. **2.** Soria C, Remedi C, Nuñez D, Roldan E. (2012).“Assessment of allostatic load and stress related disorders through translational evaluation of Alprazolam on MHPG, cortisol and cognitive domains”. 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Estocolmo, Suecia: P-04-018. **3.** Soria C. Epigenoma: los espejos bioquímicos de la realidad. Simposio Gador “Factores epigenéticos y endofenotipos en psiquiatría: la relación ambioma-genoma”. 13 Congreso Internacional de la AAP. Buenos Aires, Octubre 2006. Información Científica Gador, Marzo 2007. **4.** Boskis B. Prevención Cardiovascular, Estado Actual del Estrés Psicosocial y sus Consecuencias Cardiovasculares, Información Científica Gador, 2009.

Para más información sobre ALPLAX® y ALPLAX® XR visite www.gador.com.ar

Gador en SNC

Gador
Al Cuidado de la Vida

http://www.gador.com.ar

DIOCAM®

CLONAZEPAM 0,5 / 1 / 2 / SL 0,25 mg

La vida está ahí, simple y tranquila...

Paul Verlaine

PRESENTACIONES

DIOCAM SL 0,25 MG:
envase de 30 comprimidos sublinguales

DIOCAM 0,5 - 1 - 2 MG:
envases de 30 y 60 comprimidos

Gador en SNC

Para más información sobre DIOCAM® visite nuestra web:
www.gador.com.ar

Gador
Al Cuidado de la Vida

Artomey®

Rosuvastatin 5mg / 10mg / 20mg / 40mg

Máxima prevención en la enfermedad cardiovascular.

- 44% de reducción de eventos cardiovasculares en prevención primaria.[1]
- Control lipídico en alto riesgo cardiovascular.[2]
- Estabiliza placas coronarias ricas en lípidos.[3]
- Reduce la progresión del volumen de placa de ateroma.[4]
- Mayor eficacia para alcanzar las metas del NCEP ATP III.[5]

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Ridker P et al. Jupiter Trial N Eng J Med 2008; 359: 195-207
2- Shepherd J. Am J Cardiol" 2003; 91 (Suppl): 11c-19c
3- Soeda T et al. Circ J 2011; 75: 2621-7
4- Nissen S et al. Estudio Asteroid. JAMA 2006; 295: 1556-65
5- Shepherd J. Am J Cardiol: 2003; 91 (Suppl): 11c-19c

Presentaciones
Artomey® 5 mg - 10 mg - 20 mg y 40 mg envases conteniendo 30 comp. recub.
Artomey® 10 mg envases conteniendo 60 comp. recubiertos

IOMA Instituto de Obra Médica Asistencial | pami 50%

ARTO-AR021-1017

Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general. Especialidad medicinal de venta bajo receta autorizada por el Ministerio de Salud. La información de prescripción completa se encuentra disponible a pedido en la Dirección Médica de IVAX Argentina S.A. o en www.ivax.com.ar o en Suipacha 1111 Piso 18 (C1008AAW) Buenos Aires o llamando al 0800-666-3342

teva | Cardiometabolismo

AUTORIDADES - REVISTA CONAREC 2018

DIRECTORA

Lucrecia María Burgos
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires | CABA

SUBDIRECTORES

Federico García Grecco
Hospital Español de Rosario | Santa Fe

Sebastián Srur
Sanatorio Mitre | CABA

JEFE DE REDACCIÓN

Franco Facciuto
Instituto Cardiovascular de Rosario | Santa Fe

COORDINADORES

Elián Facundo Giordanino
Fundación Favaloro | CABA

Sebastián García Zamora
Hospital de Alta Complejidad "El Cruce" | Buenos Aires

COMITÉ DE REDACCIÓN

Bruno Nicolás Acosta
Hospital Escuela de Corrientes | Corrientes

Belén Aguilar
Sanatorio Güemes | CABA

Cecilina Arnaudo
Sanatorio Mitre | CABA

Ivana Bolzán
Sanatorio Adventista del Plata | Entre Ríos

Maximiliano Echevarría
Hospital JM Cullen | Santa Fe

Fanny Fritz
Hospital Durand | CABA

Carolina Gálvez Gil
Hospital Fernández | CABA

Andrea Gil Plozzer
Hospital Naval | CABA

Andreína Gil Ramírez
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires| CABA

Florencia Giménez
Hospital JM Cullen | Santa Fe

Juan Pablo Guzmán
Hospital Británico | CABA

Martina Labaqui
Hospital Naval | CABA

Belén Leguizamón
Hospital JM Cullen | Santa Fe

Benjamín Litre
Sanatorio Mitre | CABA

Nahuel Litwak
Fundación Favaloro | CABA

Nadia Martínez
Sanatorio Güemes | CABA

Fernanda Petrucci
Hospital Fernández | CABA

Lucia Rossi
Hospital JM Cullen | Santa Fe

Federico Swedzky
Instituto Modelo de Cardiología | Córdoba

Carolina Yanzon
Sanatorio Adventista del Plata | Entre Ríos

TRADUCCIONES AL INGLÉS

María Isabel Ayala
Traductora Literaria y Técnico-Científica

COMITÉ ASESOR

Antonio Bayés de Luna

Profesor en Medicina. Investigador Senior - ICCC. Fundación de Investigación Cardiovascular. Hospital Sta. Creu y St. Pau, Barcelona, España.

Juan José Badimon, Ph.D., FACC, FAHA

Profesor en Medicina. Director, Atherothrombosis Research Unit, Cardiovascular Institute New York. Icahn School of Medicine at Mount Sinai.

Adrián Baranchuk MD FACC FRCPC FCCS

Profesor en Medicina. Queen's University. Presidente, International Society of Electrocardiology. Editor-in-Chief, Journal of Electrocardiology.

Lina Badimon

Profesora en Medicina. Director Cardiovascular Research Center (CSIC-ICCC). Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Vicepresidente de la European Society of Cardiology.

Julio A. Panza

Jefe de Cardiología y Profesor de Medicina, Westchester Medical Center / New York Medical College.

Andrés Pérez-Riera

Médico, Universidad Nacional de Córdoba (1973). Revalidación médico, Federal University of Goiás (1979). Residencia en Medicina Interna, Hospital de Clínicas, Córdoba (1974-1975). Residencia en Cardiología, Dante Pazzanese Institute, São Paulo, Brazil (1976-1977). Título Cardiólogo "Instituto do Coração" Brazil (InCor) (1978). Título Métodos Gráficos en Cardiología, "Instituto do Coração" (InCor) (1979). Master Degree, São Paulo School of Medicine – São Paulo Hospital – Graphic Methods Area in the Cardiology Chair (1980-1981). Degree of Specialist by proficiency test in Cardiology– Brazilian Society of Cardiology (1980). Medalla de oro y Diploma, Universidad de Córdoba.

Julián Segura

Jefe de la Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Presidente de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial.

David Prieto-Merino

Associate Professor, London School of Hygiene & Tropical Medicine. Director de la Cátedra de Análisis Estadístico y Big Data de la Universidad Católica de Murcia, España.

Manlio F. Márquez

Departamento de Electrofisiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México D.F. Exvicepresidente de la Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología.

Fernando Peñafort

Cardiólogo universitario SAC UBA. Especialista en Electrofisiología. Universidad de la Plata SADEC. Jefe de Electrofisiología: Hospital Español de Mendoza. Clínica de Cuyo. Hospital Santa Isabel de Hungría. Médico de planta, Servicio de Cardiología. Hospital Lagomaggiore, Mendoza. Miembro titular de la Federación Argentina de Cardiología y Sociedad Argentina de Cardiología.

Daniel Piskorz

Presidente Federación Argentina de Cardiología 2017. Presidente Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial 2011-2013. Director Centro de Investigaciones Cardiovasculares del Sanatorio Británico SA de Rosario.

Eduardo R. Perna

Jefe División de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios Instituto de Cardiología "J. F. Cabral", Corrientes. Argentina.

Mario Bendersky

Profesor titular Farmacología Aplicada UNC.
Director maestría HTA, Univ Católica Córdoba. Jefe unidad HTA, Inst. Modelo Cardiología, Cba.

Néstor A. Vita

Jefe de Cardiologia del Hospital Italiano de Rosario. Ex presidente de Federación Argentina de Cardiología.

Jorge Thierer

Jefe Unidad Insuficiencia Cardíaca CEMIC. Director Asociado Revista Argentina de Cardiología

Ricardo Iglesias

Ex Presidente CONAREC. Expresidente Sociedad Argentina de Cardiología. Expresidente Fundación Cardiológica Argentina. Fellow American College of Cardiology.

Hernán C. Doval

Médico de Cardiología del Htal. Italiano de Bs. As. Director de la Revista Argentina de Cardiología.

Carlos Tajer

Jefe de Cardiología Hospital El Cruce. Expresidente Sociedad Argentina de Cardiología.

Hugo Grancelli

Jefe del Servicio de Cardiología del Sanatorio Finochietto. Director Carrera de Especialista en Cardiología. Universidad de Buenos Aires. Expresidente de la Sociedad Argentina de Cardiología.

José Horacio Casabé FACC, PhD

Jefe de Cardiología ICYCC. Hospital Universitario Fundación Favaloro. Miembro titular Sociedad Argentina de Cardiología.

Laura Schreier

Doctora en Bioquímica, Profesora Titular Facultad de Farmacia y Bioquímica-UBA. Jefe del Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis y Directora del Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas, UBA. Secretaria Asuntos Internacionales de Sociedad Argentina de Lípidos, Miembro Comité Asesor del Consejo de Aterosclerosis y Trombosis, Sociedad Argentina de Cardiología.

Martín Donato

Profesor en Medicina. Instituto de Fisiopatología Cardiovascular. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Investigador CONICET.

Alejandro Macchia

Fundación GESICA.

Roberto Héctor Iermoli

Profesor en Medicina. Director de Docencia e Investigación, Hospital de Clínicas, UBA. Director del Dpto. de Medicina, Facultad de Medicina, UBA.

Raul Borracci

Profesor de Bioestadística, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral. Servicio de Cirugía Cardiovascular, Facultad de Medicina, UBA. Director Adjunto de la Revista Argentina de Cardiología. Coordinador del Comité de Bioética de la Sociedad Argentina de Cardiología.

Hernán Cohen Arazi

Cardiólogo CEMIC y centro médico Pilares. Magister en Efectividad Clínica y Sanitaria. Miembro titular, integrante del área de investigación y exdirector del Consejo de Emergencias Cardiovasculares. Sociedad Argentina de Cardiología. Exjefe de Cardiología FLENI.

COORDINADOR REVISIÓN ANUAL

Guillermo R. Chiappero
Hospital Fernández | CABA

MIEMBROS HONORARIOS

Dr. René Favaloro +

Dr. Carlos Bertolasi +

Dr. Arnaldo Angelino

SECRETARIA CONAREC

Mariela Tolcachier

Tel: (011) 1536772989

secretariaconarec@yahoo.com.ar

CORRESPONDENCIA

www.revistaconarec.com.ar

conarecrevista@gmail.com

SEDE SOCIAL

Azcuénaga 980 - CABA

CONAREC
{Revista del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología}

AUTORIDADES - CONAREC 2018

PRESIDENTE
Sebastián García Zamora
Hospital de Alta Complejidad en Red "El Cruce"

VICEPRESIDENTE
Hernán Pulenta
Hospital Lagomaggiore | Mendoza

TESORERA
Eliane Sasovsky
Trinidad Mitre | CABA

PROTESORERO
Pablo Schmidt
Sanatorio Güemes | Chaco

SECRETARIO
Emmanuel Scatularo
Fundación Favaloro | CABA

PROSECRETARIO
Mariano Visconti
Instituto de Cardiología de Corrientes

VOCALES

CABA y Gran Buenos Aires
Macarena Cousirat Liendro
Clínica Bazterrica | CABA
Matías Anuati
UAI | CABA
María Esperanza Raimundo
Malvinas Argentinas | Gran Buenos Aires

Chaco
Matías Villacorta
Sanatorio Güemes

Chubut
Víctor Ramírez
Clínica del Valle

Córdoba
Cintia Sánchez
Sanatorio Allende

Corrientes
Mariana Andrea Candia
Instituto de Cardiología de Corrientes

Entre Ríos
Iván Vilar Evequoz
Hospital San Martin de Paraná

Formosa
Norali Miranda
Hospital de Alta Complejidad "Juan Domingo Perón"

Jujuy
Carolina Galarza
Sanatorio Nuestra Señora del Rosario

La Rioja
Juan Santillán
INCOR

Mendoza
Romano Trionfi
Hospital Español

Misiones
Angelo Zubrzycki
Hospital SAMIC El Dorado

Neuquén
Soledad Orazi
Hospital Provincial Neuquén

Rosario
María del Carmen Salvia
Hospital Provincial

Salta
Valentina Botelli
Hospital San Bernardo

San Juan
Carolina Robles
ICVO (Instituto Cardiovascular del Oeste)

Santa Fe
Leonel Moyano
Sanatorio Cullen

DIRECTORA REVISTA
Lucrecia Burgos
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires | CABA

SUBDIRECTOR CABA
Sebastián Srur
Sanatorio Mitre | CABA

SUBDIRECTOR INTERIOR
Federico Garcia Grecco
Hospital Español de Rosario | Rosario

PÁGINA WEB
Director: Lin YuShan
Hospital Durand | CABA
Subdirector (CABA): Juan Pablo Cattáneo
Sagrado Corazon | CABA

COMITÉ CIENTÍFICO
Ana Lía Gamarra
Hospital Italiano de Buenos Aires | CABA
Paula Berlien
Hospital "J. M. Cullen" | Santa Fe
Alan Sigal
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires | CABA

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN Y PERMANENCIA
Ignacio Cigalini
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires | CABA
Darío Igolnikof
Hospital Austral | Buenos Aires

STAFF
Mariela Tolcachier
Secretaria Presidencia

SEDES DE JORNADAS

1980: I	Buenos Aires
1981: II	Buenos Aires
1982: III	Buenos Aires
1983: IV	Buenos Aires
1984: V	Buenos Aires
1985: VI	Buenos Aires
1986: VII	Rosario
1988: IX	San Juan
1990: X	Buenos Aires
1991: XI	Buenos Aires
1992: XII	Córdoba
1994: XIV	Rosario
1995: XV	Mendoza y San Juan
1996: XVI	Tucumán
1997: XVII	Corrientes
1998: XVIII	San Juan
1999: XIX	Buenos Aires
2000: XX	Córdoba
2001: XXI	Rosario
2002: XXII	Entre Ríos
2003: XXIII	Tucumán
2004: XXIV	Corrientes
2005: XXV	Córdoba
2006: XXVI	San Juan
2007: XXVII	Buenos Aires
2008: XXVIII	La Rioja
2009: XXIX	Mendoza
2010: XXX	Jujuy
2011: XXXI	Córdoba
2012: XXXII	Santa Fe
2013: XXXIII	Rosario
2014: XXXIV	Mar del Plata
2015: XXXV	Mendoza
2016: XXXVI	Rosario
2017: XXXVII	Santa Fe

Las opiniones vertidas en esta revista son responsabilidad exclusiva de sus respectivos autores y no expresan necesariamente la posición del editor.

CONAREC
{Revista del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología}

***Fundada en 1985** por el Dr. Arnaldo Adrián Angelino*

Publicación bimestral. © **CONAREC**
Registro de la Propiedad Intelectual Nº 572790. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida en forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones y otros sistemas de información sin la autorización por escrito del titular del Copyright.
ISSN: 0329-0433 | ISSN: 1853-2357 (en línea). Propietario: Consejo Nacional de Residentes de Cardiología (CONAREC). Se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina. Es una publicación del CONAREC, Azcuénaga 980 C1122AAJ | Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

PUBLICACIONES LATINOAMERICANAS S.R.L.

PRODUCCIÓN EDITORIAL, COMERCIAL Y GRÁFICA

PUBLICACIONES LATINOAMERICANAS S.R.L.
Piedras 1333 2° C C1240ABC Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Argentina
tel/fax (5411) 4362-1600 | e-mail info@publat.com.ar | http://www.publat.com.ar

EL HOMBRE EVOLUCIONÓ CON EL TIEMPO,

LOS BETABLOQUEANTES TAMBIÉN

CALIDAD
– BAGÓ –
AL MEJOR
PRECIO

NEBIX
NEBIVOLOL

ÚLTIMA GENERACIÓN EN BETABLOQUEANTES

Presentaciones:

Nebix 5/10 mg:
envases por 30 comprimidos

Bagó

RESIDENCIAS QUE CONFORMAN EL CONAREC

CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES
Hospital General de Agudos Ramos Mejía
Complejo Médico Policial "Churruca-Visca"
Hospital Británico de Buenos Aires
Sanatorio "Sagrado Corazón"
Hospital Universitario Fundación Favaloro
Hospital Español (Univ. Abierta Interamericana)
Hospital General de Agudos Durand
Hospital General de Agudos Rivadavia
Hospital Alemán
Hospital Naval Buenos Aires P. Mallo
Sanatorio de la Trinidad Mitre
Sanatorio Municipal "Dr. Julio Méndez"
Sanatorio Otamendi y Miroli
Sanatorio Colegiales
Hospital General de Agudos Santojanni
Hospital de Clínicas "José de San Martín"
Sanatorio Güemes
Hospital Militar Central
Instituto Denton Cooley
Sanatorio Centro Gallego
Hospital General de Agudos Argerich
Policlínico Bancario
Hospital César Milstein
Clinica Bazterrica
Clinica Santa Isabel
Hospital Italiano de Buenos Aires
Instituto Cardiovasc. de Buenos Aires "ICBA"
Hospital General De Agudos Fernández
Hospital Aeronáutico Central

GRAN BUENOS AIRES
Hospital Central de San Isidro
Sanatorio Modelo Quilmes
Hptal. Gral. de Agudos "Eva Perón" (Ex Castex)
Hospital Interzonal de Agudos Gandulfo
Hospital "Juan D. Perón" - Malvinas Argentinas
Hospital Universitario Austral
Clínica IMA - Adrogué
Hospital Municipal "Dr. Larcade" - San Miguel
Sanatorio San Miguel
Hospital Nacional Posadas
Hospital Interzonal Pte. Perón (Ex Finochietto)
Hospital Interzonal Gral de Agudos Evita - Lanús
Hospital El Cruce - Florencio Varela

PROVINCIA DE BUENOS AIRES
Htal Gral de Agudos "J. de San Martín" - La Plata
Htal de Ag. y Crónicos "S. J. de Dios" - La Plata
Htal Gral de Agudos "R. Rossi" - La Plata
Htal Gral de Agudos "O. Alende" - Mar del Plata
Htal Privado de la Comunidad - Mar Del Plata
Htal Gral de Agudos "J. Penna" - Bahía Blanca
Clinica Privada Fumeba - Hospital Privado del Sur - Bahía Blanca
Hospital San Nicolás de los Arroyos
Htal Gral Agudos Dr. Paroissien - I. Casanova

CATAMARCA
Instituto de Cardiología Intervencionista

CHACO
Instituto del Corazón "CORDIS"
Gran Hospital Dr. Julio C. Perrando
Sanatorio Güemes
Centro Cardiovascular del Nordeste - Clínica de Urgencias

CÓRDOBA
Clínica Privada Vélez Sarfield
Clínica Universitaria Reina Fabiola
Hospital Italiano de Córdoba
Instituto Modelo de Cardiología
Sanatorio Allende
Sanatorio Mayo
Hospital Córdoba
Instituto Modelo de Cardiología Privado
Hospital Aeronáutico Córdoba
Hospital Privado Centro Médico de Córdoba
Hospital "San Roque"
Clínica Romagosa
Sanatorio del Salvador
Sanatorio Parque
Clínica Chutro
Clínica Sucre
Clínica Fusavim Privada
Clínica Privada de Especialidades - Villa María
Instituto Médico Río Cuarto

CHUBUT
Clínica del Valle

CORRIENTES
Instituto De Cardiologia Juana Francisca Cabral
Hospital Escuela "José Francisco de San Martín"

ENTRE RÍOS
Hospital "San Martín"
Sanatorio Adventista del Plata

FORMOSA
Hospital de Alta Complejidad "Juan D. Perón"

JUJUY
Sanatorio Nuestra Señora del Rosario

LA RIOJA
Instituto del Corazón (INCOR)
Clinica Privada E.R.I.

MENDOZA
Hospital Central
Hospital Español
Hospital Italiano
Sociedad Española De Socorros Mutuos
Hospital Luis Carlos Lagomaggiore
Hospital Del Carmen

MISIONES
Hospital Escuela de Agudos Ramón Madariaga

NEUQUÉN
Hospital Provincial Neuquén Castro Rendón

RÍO NEGRO
Instituto Cardiovascular Del Sur
Sanatorio Juan XXIII

ROSARIO
Hospital Provincial De Rosario
Hospital Provincial Del Centenario
Sanatorio Los Arroyos
Sanatorio Plaza
Instituto Cardiovascular De Rosario
Hospital De Emergencias Clemente Alvarez
Instituto de Cardiología "González Sabathie"
Centro Materno Infantil Htal Italiano Garibaldi
Hospital Español
Sanatorio Británico
Sanatorio Delta
Hospital de Emergencias Álvarez
Sanatorio Rosendo García
Sanatorio Parque
Sanatorio Los Alerces
Sanatorio Regional

SANTA FE
Clínica de Nefrología, Urología y Enfermedades Cardiovasculares
Sanatorio Privado San Gerónimo
Sanatorio Médico de Diagnóstico y Tratamiento
Hospital Proviencial "J.M. Cullen"
Instituto Privado de Cardiología "Sagrada Familia"
Sanatorio Mayo
Sanatorio Santa Fe
Sanatorio San Martín
Sanatorio Nosti

SALTA
Hospital "San Bernardo"

SAN JUAN
Hospital Dr. Guillermo Rawson
Hospital "Dr. Marcial V. Quiroga
Centro Integral de Medicina de Alta Complejidad (Clinica El Castaño)

SANTIAGO DEL ESTERO
Centro Cardiovascular Clinica Yunes
Sanatorio Instituto de Cardiología

TUCUMÁN
Inst. Tucumán de Enfermedades del Corazón
Instituto de Cardiología de Tucumán
Hospital Centro De Salud Zenon J Santillan
Cardiología del Parque
Sanatorio 9 de Julio
Centro Modelo de Cardiología
Centro Privado de Cardiología

MIEMBROS HONORARIOS

Dr. Atdemar Álvarez +
Dr. Carlos Benjamín Álvarez
Dr. Roberto Basile
Dr. César Belziti
Dr. Carlos Bertolasi +
Dr. Daniel Boccardo
Dr. Arturo Cagide
Dr. Ramiro Castellanos
Dr. Carlos Crespo
Dr. Miguel Del Río
Dr. Hernán Doval
Dr. René Favaloro +
Dr. Francisco Gadaleta
Dr. Joaquín García
Dr. Hugo Grancelli
Dr. Pablo Heredia
Dr. Juan Humphreys
Dr. Ricardo Iglesias
Dr. Juan Krauss
Dr. Jorge Lerman
Dr. José Martínez Martínez +
Dr. Osvaldo Masoli
Dr. José Milei
Dr. Raúl Oliveri
Dr. Igor Palacios
Dr. Néstor Pérez Baliño
Dr. Horacio Pomes Iparraguirre
Dr. Rubén Posse +
Dr. Luis Pozzer
Dr. Osvaldo Robiolo
Dr. César Serra
Dr. Carlos Tajer
Dr. Jorge Trongé
Dr. Alejandro De Cerccio
Dr. Jorge Thierer

COMITÉ ASESOR
Dr. Andrés Ahuad Guerrero
Dr. Raúl J. Bevacqua
Dr. Rafael Cecchi
Dr. Jorge González Zuelgaray
Dr. Hugo Grancelli
Dr. Delfor Hernández
Dr. José Hidalgo
Dr. Gabriel Martino
Dra. Margarita Morley
Dra. Viviana Perugini

EXPRESIDENTES

1982: Dr. Francisco Gadaleta
1983: Dr. Enrique Retyk
1984: Dr. Ricardo Iglesias
1985: Dr. Juan José Nasif
1986: Dr. Arnaldo Angelino
1987: Dr. Raúl J. Bevacqua
1988: Dr. Andrés Ahuad Guerrero
1989: Dr. Rafael Cecchi
1990: Dra. Viviana Perugini
1991: Dr. Rodolfo Sansalone
1992: Dra. Gladys Aranda
1993: Dr. Gerardo Bozovich
1994: Dr. Alejandro Cherro
1996: Dr. Sergio Baratta
1997: Dr. Félix Paredes
1998: Dr. Marcelo E. Halac
1999: Dr. Pablo Perel
2000: Dr. Esteban Ludueña Clos
2001: Dr. Juan Arellano
2002: Dra. Mariana Pizzella
2003: Dr. Marcelo M. Casas
2004: Dr. Humberto Bassani Molinas
2005: Dr. Martín Descalzo
2006: Dr. Bruno Linetzky
2007: Dr. Juan Cruz López Diez
2008: Dr. Fernando Guardiani
2009: Dr. Diego Lowenstein
2010: Dr. Pablo Pieroni
2011: Dr. Gonzalo Pérez
2012: Dr. Nicolás González
2013: Dr. Ezequiel Zaidel
2014: Dr. Matías Galli
2015: Dr. Luciano Fallabrino
2016: Dr. Darío Igolnikof

SUMARIO

SUMMARY

REVISTA CONAREC | MARZO - ABRIL DE 2018 | AÑO 34 | NÚMERO 143

EDITORIAL | EDITORIAL

13

EL RELOJ DE SOL
THE SUNDIAL
Sebastián García Zamora

REVISIÓN POR EXPERTOS | EXPERT REVIEW

16

NUEVOS ASPECTOS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA
NEW ASPECTS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY
Eliana P. Bin, Anabella Gómez, Ricardo J. Gelpi, Martín Donato

REVISIÓN ANUAL | ANNUAL REVIEW

24

ASISTENCIA VENTILATORIA MECÁNICA EN EL POSOPERATORIO NORMAL DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR
MECHANICAL VENTILATORY ASSISTANCE IN NORMAL POSTOPERATIVE CARDIOVASCULAR SURGERY
Martín Lugaro

MONOGRAFÍA SELECCIONADA | SELECTED MONOGRAPH

28

N-ÓXIDO DE TRIMETILAMINA Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD CORONARIA
N-OXIDE OF TRIMETHYLAMINE AND ITS RELATIONSHIP WITH CORONARY DISEASE
Lorena E. Maciezrynski

ARTÍCULOS ORIGINALES | ORIGINAL ARTICLES

38

ESTADO ACTUAL DE LAS RESIDENCIAS DE CARDIOLOGÍA: RESULTADOS DE LA 5ª ENCUESTA NACIONAL DE RESIDENTES (ENARE V)
CURRENT STATUS OF CARDIOLOGY RESIDENCIES: RESULTS OF THE 5TH NATIONAL RESIDENTS' SURVEY (ENARE V)
Ignacio M. Cigalini, Darío B. Igolnikof, Sebastián García Zamora, Luciano N. Fallabrino, Nicolás A. Colombo Viña, Gabriel Tissera, Renzo E. Melchiori, Ernesto A. Duronto, Ricardo M. Iglesias, Hugo O. Grancelli; en representación del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC)

44

ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA, EVALUACIÓN DE UN GRUPO PACIENTES EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES
AORTIC VALVE STENOSIS, EVALUATION OF A GROUP OF PATIENTS IN A REFERENCE HOSPITAL OF THE PROVINCE OF BUENOS AIRES
M. Agustina Vayo, Leandro Ruiz, Nicolás Del Río, Karen Cuello, Leandro Geronés, Agustín Hauqui, Marcelo Portis, Roberto Marelli

49

IMPACTO DE LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN EL PRONÓSTICO HOSPITALARIO Y A LARGO PLAZO
IMPACT OF THE NEW CLASSIFICATION OF CARDIAC FAILURE IN HOSPITAL AND LONG-TERM PROGNOSIS
Marianela Barros, Carola Crimella, Marina Pérez Bec, Alejandro De La Vega, Agustina Giarroco, Ezequiel J. Zaidel, María I. Sosa Liprandi, Álvaro Sosa Liprandi.

CASOS CLÍNICOS | CLINICAL CASES

53

ALETEO TÍPICO EN UNA PACIENTE ATÍPICA
TYPICAL ATRIAL FLUTTER IN AN ATYPICAL PATIENT
Macarena Cousirat Liendro, Mariano Gimeno, Lucas H. Raus, Valentina Rodríguez Rohwain, Juan M. Souto

56

MUERTE SÚBITA ARRITMOGÉNICA DE ETIOLOGÍA NEUROVASCULAR
SUDDEN ARRHYTHMOGENIC DEATH OF NEUROVASCULAR ETIOLOGY
Fernando Torres, Fernanda Galiana, Matías Muñoz, Pablo Pulenta, Germán Migone, Magalí Rubira, Jorge Piasentin, Fernando Peñafort

IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA | IMAGES IN CARDIOLOGY

59

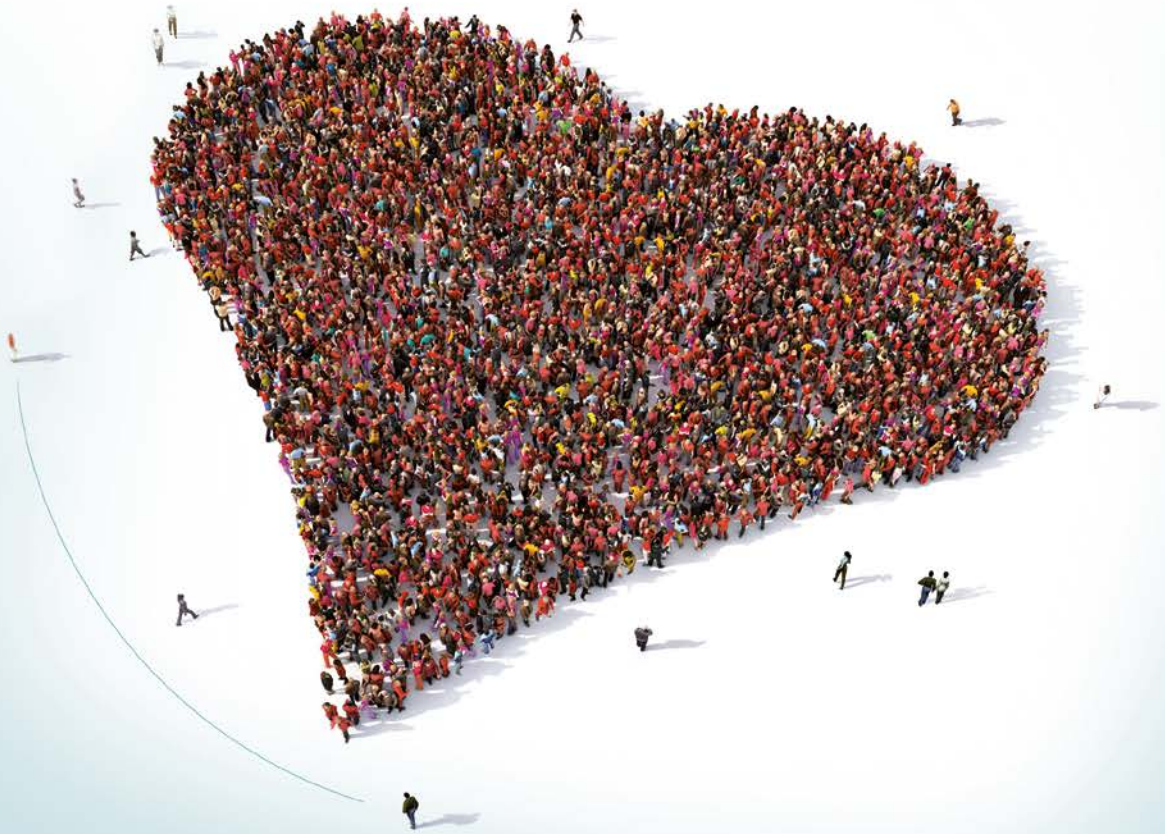
EVOLUCIÓN INUSUAL DE UNA PATOLOGÍA POCO FRECUENTE
UNUSUAL EVOLUTION OF AN INFREQUENT PATHOLOGY
Omar Tupayachi, Victoria Creta, Eugenia Amrein, Guadalupe Federik, Jimena Santillán, Agustina Ginesi, Tomas Bertolino, Claudio Higa

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES | RULES OF PUBLICATIONS

61

Adalat® Oros*

Nifedipino
(BAY A 1040)



Eficacia [1]

En pacientes hipertensos con enfermedad Coronaria, Adalat® Oros, redujo significativamente los eventos cardiovasculares.

Flexibilidad [2]

Presenta las mayores posibilidades en Terapia Combinada.

Tecnología [3,4]

El exclusivo sistema de Liberación Osmótica Oros provee control constante durante 24 hs.

1: Lubsen J. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. J Hypertension2005,023(3):641-648. **2:** 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal (2013) 34, 2159–2219.. **3:** Wonnemann, Meinof et al. Comparison of two Marketed Nifedipine Modified Release Formulations: An Exploratory Clinical Food Interaction Study Clinical Therapeutics, Vol.30, Nr. 1 , 2008. **4:** Meredith P, Elliot H. Dihydropydine calcium channel Blockers: basic Pharmacological similarities but fundamental therapeutic differences. Journal of Hypertensión 2004 ;22:1641-1648.

L.AR.MKT.03.2017.0658

Adalat® Oros*
Nifedipino
(BAY A 1040)
* Sistema Oral de Liberación Osmótica

ADALAT OROS®. COMPOSICION. Cada comprimido contiene: Adalat Oros 20: Nifedipino 22 mg que corresponde a una liberación controlada de 20 mg de nifedipino. Adalat Oros 30: Nifedipino 33 mg que corresponde a una liberación controlada de 30 mg de nifedipino. Adalat Oros 60 mg: Nifedipino 66 mg que corresponde a una liberación controlada de 60 mg de nifedipino. **ACCION TERAPEUTICA.** Antihipertensivo, vasodilatador coronario **INDICACIONES**. Tratamiento de la hipertensión. Tratamiento de la enfermedad coronaria: angina de pecho crónica estable (angina de esfuerzo) **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION.** La dosis debe adaptarse en forma individual, según la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. En función del cuadro clínico de cada caso, la dosis de base debe ser introducida gradualmente. Adultos. Hipertensión o Enfermedad coronaria: angina de pecho crónica estable: 1 comprimido de Adalat Oros por vía oral una vez al día. En general, el tratamiento debería iniciarse con 30 mg una vez al día. Dependiendo de la severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente, la dosis puede aumentarse gradualmente hasta 120 mg una vez al día. **CONTRAINDICACIONES.** Hipersensibilidad conocida al nifedipino o a alguno de los excipientes, Shock cardiovascular, Embarazo antes de la semana 20 y durante la lactancia. Debido a inducción enzimática no debe ser usado nifedipino combinado con rifampicina, Adalat Oros no debe utilizarse en pacientes con bolsa de Kock (ileostomía después de proctocolectomía). **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO.** Se recomienda especial precaución en pacientes hipotensos (hipotensión severa con presión sistólica menor de 90 mm Hg), en casos de insuficiencia cardiaca manifiesta y en casos de estenosis aórtica severa. Deben ser cuidadosamente evaluados los riesgos beneficios de su uso durante el embarazo luego de la semana 20 y solo debe ser considerada su administración cuando no exista otro tratamiento indicado o cuando éste haya demostrado no ser eficaz. Deben ser efectuados controles minuciosos de la presión sanguínea, así también cuando se administra nifedipino con sulfato de magnesio endovenoso, existiendo la posibilidad de una caída excesiva en la presión sanguínea, la cual puede dañar tanto a la madre como al feto. Como con otros materiales no deformables debe tenerse cuidado al administrar Adalat Oros en pacientes con estrechez gastrointestinal severa preexistente porque pueden aparecer síntomas de obstrucción. En casos raros, pueden ocurrir bezoares y puede ser necesario realizar una intervención quirúrgica. En algunos casos los síntomas obstructivos han sido descriptos sin historia conocida de trastornos gastrointestinales. En pacientes con disfunción hepática puede ser necesario un monitoreo cuidadoso y una reducción de la dosis. El nifedipino es metabolizado vía el sistema de citocromo P450 3A4. Drogas conocidas por inhibir o inducir este sistema enzimático pueden alterar el clearence de nifedipino de primer paso. Drogas, que son inhibidores del sistema de citocromo P450 3A4, pueden conducir a un incremento de la concentración de nifedipino en plasma; estos son: antibióticos macrólidos: (ej.: eritromicina), inhibidores de la proteasa anti HIV (ej.: ritonavir), antimicóticos azólicos (ej. ketoconazol), antidepresivos nefazodona y fluoxetina, quinupristina/dalfopristina, ácido valproico, cimetidina. **REACCIONES ADVERSAS.** Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Frecuentes (>1/100 a 1/10). Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza. Trastornos vasculares: edema, vasodilatación. Trastornos gastrointestinales: estreñimiento. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: sensación de malestar. Poco frecuentes (>1/1,000 a 1/100). Trastornos del sistema inmunitario: reacción alérgica, edema alérgico/ angioedema (incl. el edema de laringe que a veces causa una complicación potencialmente mortal.). Trastornos psiquiátricos: reacciones de ansiedad, trastornos del sueño. Trastorno del sistema nervioso: vértigo, migraña, mareos, temblores. Trastornos oculares: alteraciones visuales. Trastornos cardíacos: taquicardia, palpitaciones. Trastornos vasculares: hipotensión, síncope. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: hemorragia nasal, congestión nasal. Trastornos gastrointestinales: dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca. Trastornos hepatobiliares: aumento pasajero de las enzimas hepáticas. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: calambres musculares, tumefacción articular. Trastornos renales y urinarios: poliuria, disuria. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor inespecífico, escalofríos. Raras (>1/10,000 a 1/1.000). Trastornos del sistema inmunitario: prurito, urticaria, erupción cutánea. Trastorno del sistema nervioso: parestesias/ disestesias. Trastornos gastro-intestinales: hiperplasia gingival. Frecuencia desconocida. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, leucopenia. Trastornos del sistema inmunitario: reacción anafiláctica/ anafilactoide. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia. Trastorno del sistema nervioso: hipoestesia, somnolencia. Trastornos oculares: dolor de ojos. Trastornos cardíacos: dolor de pecho (angor pectoris). Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea. Trastornos gastrointestinales: bezoar, disfagia, obstrucción intestinal, úlcera intestinal,vómitos, insuficiencia gastroesofágica y del esfínter. Trastornos hepatobiliares: ictericia. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: necrólisis epidérmica tóxica, reacción alérgica de fotosensibilidad, púrpura palpable. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, mialgia. Adalat Oros tiene un recubrimiento no absorbible que libera lentamente el fármaco para que el organismo lo absorba. Cuando se completa este proceso, el recubrimiento vacío es eliminado por el organismo a través de las heces. La sustancia activa de los comprimidos de Adalat Oros es fotosensible, estando protegida de la luz tanto dentro como fuera del envase. **PRESENTACIONES**. Adalat Oros 20 mg: envases con 30 comprimidos. Adalat Oros 30 mg: envases con 20 y 30 comprimidos. Adalat Oros 60 mg: envases con 20 comprimidos. Venta bajo receta. Conservar a temperaturas entre 15°C y 30°C.

® Marca registrada de Bayer, Alemania. Elaborado por BAYER PHARMA AG Leverkusen Alemania bajo licencia de Bayer AG Alemania. Importado y distribuido por BAYER S.A. -, Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) - Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 34.839. Versión CCDS17. Última revisión: 11.2016

BAYER

SUMARIO ANALITICO

ANALYTICAL SUMMARY

REVISTA CONAREC | MARZO - ABRIL DE 2018 | AÑO 34 | NÚMERO 143

EDITORIAL | EDITORIAL

13

EL RELOJ DE SOL
SEBASTIÁN GARCÍA ZAMORA

REVISIÓN POR EXPERTOS | EXPERT REVIEW

16

NUEVOS ASPECTOS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA
ELIANA P. BIN, ANABELLA GÓMEZ, RICARDO J. GELPI, MARTÍN DONATO

La transición desde la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) compensada a una forma descompensada se acompaña de disfunción ventricular y cambios estructurales. En esta transformación participan diferentes y complejos mecanismos que involucran al miocito, a la matriz extracelular y a los vasos sanguíneos. En el miocito existe una menor expresión de proteínas asociadas al sarcolema y al citoesqueleto que podría contribuir a la falla cardíaca, por ejemplo, como ocurre en ciertas miocardiopatías dilatadas. Además, hay mayor síntesis de especies reactivas derivadas del oxígeno, las cuales participan como señales en el mecanismo de desarrollo de la HVI. Por este motivo los sistemas antioxidantes son relevantes en el contexto de la HVI. La proteína tiorredoxina-1 (Trx1) participa como un importante regulador del estado redox celular cardíaco: su menor expresión o actividad estimula el desarrollo de una forma concéntrica de HVI in vivo. De esta manera, la Trx1 y sus proteínas blanco podrían representar una estrategia interesante para el tratamiento de la HVI. Finalmente, el aumento del colágeno en la matriz extracelular colabora en la rigidez ventricular. En esta revisión, se analizarán algunos aspectos fisiopatológicos novedosos de la HVI por sobrecarga de presión, particularmente los cambios que ocurren en la función ventricular, como la fibrosis, las proteínas asociadas a la membrana y su relación con los cambios en el estrés oxidativo.

REVISIÓN ANUAL | ANNUAL REVIEW

24

ASISTENCIA VENTILATORIA MECÁNICA EN EL POSOPERATORIO NORMAL DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR
MARTÍN LUGARO

El manejo perioperatorio de la cirugía cardíaca central (CCC) ha progresado notoriamente en los últimos años. A pesar de ello, las complicaciones pulmonares posoperatorias (CPPO) siguen siendo una causa de elevada morbilidad y mortalidad. Alrededor del 25% de los pacientes que no muestran disfunción cardíaca severa y se someten a cirugía cardiovascular presentan una complicación respiratoria en la primera semana. El objetivo principal de la ventilación mecánica (VM) durante y posterior a la CCC es asegurar la adecuada oxigenación, remoción de dióxido de carbono y evitar las CPPO. Es sabido que la prolongación de la VM tiene consecuencias deletéreas para el paciente, aumento de los días en terapia intensiva, incidencia de neumonía asociada a la ventilación, polineuropatía del paciente crítico, entre otras. Por ello, es conveniente disponer de protocolo de desvinculación precoz y esto debe ser acompañado por un equipo de salud entrenado para cumplir con este objetivo.

MONOGRAFÍA SELECCIONADA | SELECTED MONOGRAPH

28

N-ÓXIDO DE TRIMETILAMINA Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD CORONARIA
LORENA E. MACIEZRYNSKI

Además de los factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular, ha sido reconocida en los últimos años la influencia ejercida por el metabolismo de los microbios intestinales en la patogenia de esta enfermedad. El metabolismo bacteriano intestinal de la fosfatidilcolina, la principal fuente dietética de colina, ha demostrado producir un metabolito proaterogénico, el N-óxido de trimetilamina (TMAO), a través de la formación inicial de trimetilamina (TMA). La dieta rica en carne roja ha demostrado presentar alta concentración de L-carnitina, una fuente alternativa para la formación de TMAO dependiente de la flora intestinal, con el consecuente mayor desarrollo de aterosclerosis y sus consecuencias clínicas. Las observaciones recientes indican que el metabolismo intestinal puede representar un objetivo terapéutico prometedor con respecto a la gestión de las enfermedades cardiovasculares.

ARTÍCULOS ORIGINALES | ORIGINAL ARTICLES

38

ESTADO ACTUAL DE LAS RESIDENCIAS DE CARDIOLOGÍA: RESULTADOS DE LA 5ª ENCUESTA NACIONAL DE RESIDENTES (ENARE V)
IGNACIO M. CIGALINI, DARÍO B. IGOLNIKOF, SEBASTIÁN GARCÍA ZAMORA, LUCIANO N. FALLABRINO, NICOLÁS A. COLOMBO VIÑA, GABRIEL TISSERA, RENZO E. MELCHIORI, ERNESTO A. DURONTO, RICARDO M. IGLESIAS, HUGO O. GRANCELLI; EN REPRESENTACIÓN DEL CONSEJO ARGENTINO DE RESIDENTES DE CARDIOLOGÍA (CONAREC)

Introducción. Debido a que existe gran disparidad entre las residencias médicas, el Consejo Argentino de Residentes de Cardiología ha desarrollado encuestas para conocer la realidad de sus miembros.
Objetivos. Presentar los resultados de la quinta encuesta sobre esta temática.
Material y métodos. Se realizó una encuesta cerrada y prefijada durante las 35ª Jornadas Interresidencias de Cardiología.
Resultados. Se incluyeron 390 participantes, de los cuales 54% eran varones, 54,2% pertenecían a instituciones privadas y 34,9% residían en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. La mediana de edad fue de 29 años.
El 32,1% de los residentes de primer año realizaba más de 8 guardias al mes, el 33,2% del total trabajaba más de 80 horas/semana y el 33,6% manifestó dormir menos de 35 horas/semana. Solo el 48,5% manifestó que siempre se encontraba supervisado para tomar decisiones sobre pacientes internados. Asimismo, el 65% de los participantes no tenía al menos una de las rotaciones básicas para un programa de formación en Cardiología.
El 5,8% tenía ingresos menores al salario vital y móvil, mientras que el 14,9% no recibía alimentación durante su jornada laboral, el 41,5% no tenía cobertura de salud y el 33,3% no tenía aseguradora de riesgo de trabajo.
El 90,8% de los residentes expresó que si pudiera volvería a elegir su especialidad, pero el 23,1% manifestó que no elegiría nuevamente su centro formador.
Conclusiones. Si bien el sistema de residencias es el mejor método para la formación de especialistas, es necesario implementar modificaciones urgentes a fin de mejorar las condiciones en que se desarrollan, tanto académicamente como desde el punto de vista laboral.

47

ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA, EVALUACIÓN DE UN GRUPO PACIENTES EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES
M. AGUSTINA VAYO, LEANDRO RUIZ, NICOLÁS DEL RÍO, KAREN CUELLO, LEANDRO GERONÉS, AGUSTÍN HAUQUI, MARCELO PORTIS, ROBERTO MARELLI

Introducción. La estenosis valvular aórtica es la enfermedad valvular más común referida para tratamiento quirúrgico. La prevalencia global aumenta con la edad y en el sexo masculino, aumentando la mortalidad en pacientes sintomáticos.
Objetivo. Efectuar un relevamiento epidemiológico de pacientes portadores de estenosis valvular aórtica de grado severo.
Materiales y métodos. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica valvular. Se analizaron variables clínicas, ecocardiográficas y diferentes opciones terapéuticas.
Resultados. Fueron evaluados 96 pacientes (p) con una edad promedio de 59 años, 83% eran hombres, 60% presentaban hipertensión arterial, 53% eran tabaquistas, 23,5% eran diabéticos, 32% eran dislipémicos y 12,5% presentaban dis-

función renal. Un 30% de los p presentaron enfermedad coronaria. El 79% era de etiología esclerodegenerativa. El 54% de los pacientes presentó ángor, 85% disnea, 20% síncope, con un tiempo de evolución de 16 meses desde el inicio de los síntomas. Sólo el 12,5% presentaba un electrocardiograma normal. Las características ecocardiográficas fueron: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) 59% (DE: ±14%). El promedio del área valvular fue de 0,68 cm2 (DE: ±0,21), con un gradiente medio de 60 mmHg (DE: ±19) y una velocidad pico de 4.64 m/seg (DE: ±0,86). Se observó la presencia de insuficiencia aórtica en el 67% de los casos, insuficiencia mitral en el 40% e insuficiencia tricuspídea en el 19%. La resolución quirúrgica se realizó en 81 p (85%): reemplazo valvular aórtico (RVA) en 50 p (62%), RVA más cirugía de revascularización miocárdica (CRM) en 22 p (27%), RVA más reemplazo de aorta ascendente en 7 p (8,6%) y RVA con reemplazo de aorta ascendente más CRM en 1 p (1,2%), practicándose doble reemplazo valvular (aórtico y mitral) en 3 p (3,6%). Se presentaron complicaciones posquirúrgicas en un 20,2% de los p, siendo la más frecuente la fibrilación auricular (10%). La mortalidad a 30 días fue del 12,5%.
Conclusiones. Nuestro estudio presentó mayor prevalencia del sexo masculino, con una etiología predominantemente esclerodegenerativa donde la disnea fue el síntoma más frecuente. Un tercio de los pacientes presentaron enfermedad coronaria asociada. Se optó por la resolución quirúrgica en un 85% de los casos.

52

IMPACTO DE LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN EL PRONÓSTICO HOSPITALARIO Y A LARGO PLAZO

MARIANELA BARROS, CAROLA CRIMELLA, MARINA PÉREZ BEC, ALEJANDRO DE LA VEGA, AGUSTINA GIARROCO, EZEQUIEL J. ZAIDEL, MARÍA I. SOSA LIPRANDI, ÁLVARO SOSA LIPRANDI.

Introducción. Según las normativas europeas más recientes, la insuficiencia cardíaca (IC) se reclasificó de acuerdo a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en IC con FEVI reducida (ICFEr, FEVI <40%), IC con FEVI moderada o intermedia (ICFEm, FEVI 40-49%) e IC con FEVI preservada (ICFEp, FEVI >49%). Sin embargo, se desconoce la tasa de eventos hospitalarios y el pronóstico alejado de acuerdo a esta clasificación.
Objetivo. Analizar la etiología de la IC, mortalidad hospitalaria y eventos en el seguimiento a largo plazo utilizando la nueva clasificación.
Métodos. Se analizaron las historias clínicas de 600 pacientes que fueron hospitalizados en un sanatorio de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se evaluaron las características basales, y los eventos durante la hospitalización y en el seguimiento a 3,5 años.
Resultados. Se identificaron 225 pacientes con ICFEr (41,3%), 75 con ICFEm (13,7%), y 244 con ICFEp (44,8%) en esta cohorte. Se encontraron diferencias significativas entre los nuevos grupos propuestos en cuanto a las características analizadas, siendo los pacientes con ICFEm similares a los ICFEp en cuanto a características basales (edad media 77 años en ambos vs. 67 años en ICFEr; presión sistólica al ingreso 146 mmHg en ambos vs. 131 mmHg en ICFEr; fibrilación auricular previa 40% en ambos vs. 30% en ICFEr; p<0,05). Se comprobó que en el seguimiento a 3,5 años los pacientes con ICFEp presentaron una tendencia a mayor mortalidad (ICFEp 45% vs. ICFEm 37% e ICFEr 37%; log rank p=0,18) y en forma similar el combinado de muerte o rehospitalización por insuficiencia cardíaca (48%, 38% y 38%, respectivamente, log rank p=0,14).
Conclusión. Utilizando la nueva clasificación de IC, los pacientes con ICFEm presentan características basales y eventos hospitalarios similares a los pacientes con ICFEp, pero en el seguimiento presentan una mortalidad similar a ICFEr.

CASOS CLÍNICOS | CLINICAL CASES

56

ALETEO TÍPICO EN UNA PACIENTE ATÍPICA

MACARENA COUSIRAT LIENDRO, MARIANO GIMENO, LUCAS H. RAUS, VALENTINA RODRÍGUEZ ROHWAIN, JUAN M. SOUTO

El aleteo auricular es una taquiarritmia supraventricular cuyo mecanismo generador es la presencia de circuitos de reentrada, por lo que debe evaluarse integralmente la presencia de enfermedad cardíaca de base.
Existe una asociación poco clara entre esta arritmia y el síndrome de Marfan, cuya afectación de la aorta marca el pronóstico de estos pacientes. Se presenta el caso clínico de una paciente cuyo motivo de consulta fue en primer lugar las palpitaciones generadas por la arritmia, y que en la búsqueda de enfermedad cardíaca de base, se realizó diagnóstico de síndrome de Marfan y de disección aórtica crónica.

59

MUERTE SÚBITA ARRITMOGÉNICA DE ETIOLOGÍA NEUROVASCULAR

FERNANDO TORRES, FERNANDA GALIANA, MATÍAS MUÑOZ, PABLO PULENTA, GERMÁN MIGONE, MAGALÍ RUBIRA, JORGE PIASENTIN, FERNANDO PEÑAFORT

El papel de la enfermedad cerebrovascular en la modulación de la función autonómica y cardiovascular se ha debatido durante décadas. Las primeras observaciones identificaron anomalías electrocardiográficas y arritmias cardíacas en el 50% de los pacientes con un accidente cerebrovascular agudo. Una de las consecuencias cardíacas más graves después de un accidente cerebrovascular es un mayor riesgo de arritmias ventriculares, que puede aumentar el riesgo de muerte súbita. Presentamos un paciente que ingresó a nuestro servicio por paro cardiorrespiratorio secundario a arritmia ventricular con diagnóstico de accidente cerebrovascular.

IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA | IMAGES IN CARDIOLOGY

62

EVOLUCIÓN INUSUAL DE UNA PATOLOGÍA POCO FRECUENTE

OMAR TUPAYACHI, VICTORIA CRETA, EUGENIA AMREIN, GUADALUPE FEDERIK, JIMENA SANTILLÁN, AGUSTINA GINESI, TOMAS BERTOLINO, CLAUDIO HIGA

Las fístulas coronarias son una entidad poco frecuente, muchas veces subdiagnosticada, que puede ser de origen congénito o adquirido. Se presentan con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, siendo la mayoría de ellas asintomáticas. Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino con antecedente de dilatación severa del tronco de la coronaria izquierda y de la arteria circunfleja con drenaje hacia la aurícula derecha, que evoluciona desfavorablemente requiriendo un trasplante cardíaco.

NUEVO

Bisopil®

Bisoprolol 2,5 - 5 - 10 mg

CARDIOSELECTIVO DE AMPLIA COBERTURA[1]

Gador
LÍDER EN BETABLOQUEANTES

Posee **alta selectividad** por los receptores β1 [2]

Disminuye la presión arterial de manera rápida y eficaz [3]

Está indicado en **pacientes diabéticos compensados y/o con dislipemias** [4,5,6]

Reduce las hospitalizaciones por agravamiento de IC [1]

1 TOMA DIARIA

MOLÉCULA APROBADA POR EMA Y FDA

Presentaciones: **2,5 - 5 - 10 mg** x 30 comprimidos

PAMI 60% INSSJP

IOMA Instituto de Obra Médico Asistencial

RECETARIO SOLIDARIO

GADOR EN CARDIOLOGÍA

Para más información sobre BISOPIL® visite www.gador.com.ar

Gador
Al Cuidado de la Vida

1. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13. 2. Zhou WJ, Wang RY, Li Y, et al. A randomized controlled study on the effects of bisoprolol and atenolol on sympathetic nervous activity and central aortic pressure in patients with essential hypertension. PLoS One. 2013 Sep 10;8(9):e72102. 3. Krämer B, Balser J, Stubbig K, Krämer G, Kübler W. Comparison of bisoprolol with other beta-adrenoceptor blocking drugs. J Cardiovasc Pharmacol. 1986;8 Suppl 11:S46-57. 4. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8 Suppl 11:S96-9. 5. Owada A, Suda S, Hata T, Miyake S. The effects of bisoprolol, a selective beta1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration in essential hypertension. Clin Exp Hypertens. 2001 May; 23(4):305-16. 6. Frithz G, Weiner L. Effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in essential hypertension. Eur J Clin Pharmacol. 1987;32(1):77-80.

EL RELOJ DE SOL

THE SUNDIAL

REVISTA CONAREC 2018;34(143):13-14 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

Mario Benedetti (1920-2009), el escritor y poeta uruguayo dijo una vez: "El futuro no es una página en blanco... es una fe de erratas".

Vivimos tiempos cada vez más complejos, situación que no es ajena a nuestra práctica, la medicina. Los cambios culturales, que influencian y condicionan las formas de relación entre individuos, sumados al crecimiento vertiginoso de la ciencia en general, imponen desafíos nuevos con frecuencia casi cotidiana. Un claro ejemplo es la enorme cantidad de literatura biomédica (¿información?) que se publica a diario, la cual ha alcanzado cifras impensadas años atrás, y que vuelve imposible su seguimiento por los profesionales a los que "supuestamente" se dirige. Se han realizado diversas estimaciones respecto de este hecho. Bornmann y Mutz[1] investigaron la tasa de publicaciones científicas desde el año 1650 hasta el 2012, tanto a nivel general como en el ámbito de la medicina en particular. Estos autores comunicaron que, de acuerdo con sus hallazgos, entre los años 1650 y 1750 la tasa de publicaciones biomédicas era tal que se requerían aproximadamente 250 años para duplicar el conocimiento de dicho campo. En cambio, a finales del siglo XX la magnitud de publicaciones fue tal que el conocimiento médico se duplicaba aproximadamente cada 7,8 años[1]. Pero esta problemática no se reduce meramente a la cantidad de información disponible; muy por el contrario, resulta aún más compleja la selección de la "calidad" de lo que se lee. Así, existe una grave inequidad a la hora de publicar en revistas consideradas "de primera línea" respecto de la procedencia de los autores; diversos trabajos han mostrado que autores procedentes de países "del primer mundo" o instituciones "prestigiosas" publican con mayor facilidad y en revistas con mayor visibilidad que aquellos provenientes de otros sitios[2]. Por otra parte, datos concretos respaldan que mucha "evidencia" publicada en prestigiosas revistas es falsa[3], bien por errores metodológicos –tanto en el diseño de los estudios como en el análisis de los datos–, como así también producto del azar, y una desmedida ponderación de la famosa "p" sin la adecuada comprensión de su significado[3,4]. Pero aún peor resulta el hecho de que diversos investigadores publican múltiples veces un mismo estudio, lo cual ocultan de forma deliberada, simulando que se trata de diversas investigaciones originales[5]. Esto se ha llamado "publicaciones duplicadas" y tiene un fuerte impacto negativo entre los potenciales usuarios de la literatura biomédica. Las razones de este fenómeno son múltiples, desde presiones académicas hasta motivaciones económicas, las cuales se han resumido con la tristemente célebre frase "publicar o perecer". Esta realidad no es ajena al mundo de la cardiología. Para citar uno de los ejemplos más recientes, a finales del año 2011 se conoció el escándalo que involucró a Don Poldermans[6], un referente internacional en el manejo del riesgo perioperatorio, con múltiples publicaciones en la materia. Dicho autor fue acusado por la Universidad de Erasmus, Holanda, a la que pertenecía, por "manejos indebidos" en el ámbito de la investigación y "fraude". El final de este conflicto no ha trascendido, pero ocasionó que las investigaciones de dicho grupo de trabajo –y sobre todo del autor– cayeran en descrédito, generando en la comunidad médica una sensación de vulnerabilidad respecto del valor de la "evidencia" publicada[7].

Aunque este panorama podría parecer desolador, debemos comprender que constituye solo uno de los polos de nuestra realidad. En el otro extremo del espectro podemos apreciar que el acceso a la información se ha vuelto en muchos casos "instantáneo" gracias a nuevas formas de comunicación –las telecomunicaciones–, las cuales permiten "participar en directo" de eventos que ocurren a miles de kilómetros de distancia, o "dialogar" en tiempo real con individuos que se encuentren al otro lado del mundo. En educación médica, la simulación de alta fidelidad ha establecido nuevos estándares para el aprendizaje, las videoconferencias han derribado las barreras de acceso a los "expertos" de cualquier región, y el *big data* ha comenzado a erigirse como una fuente cotidiana de información.

Frente a este complejo entramado resulta indispensable la formación médica con una mirada crítica, para no consumir información vorazmente sino, muy por el contrario, reflexionar profunda y frecuentemente sobre el ejercicio de nuestra práctica. Desde CONAREC trabajamos desde hace años en pos de brindar herramientas a nuestros miembros para alcanzar estos ideales. Nos encontramos próximos a lanzar nuestro primer ***Curso Virtual de Emergencias y Urgencias en Cardiología***, el cual busca superar las barreras geográficas del acceso a la información. Estamos trabajando para culminar nuestro segundo libro escrito completamente por miembros del Consejo, el ***Manual de Unidad Coronaria***, que estimamos estará terminado a fines del presente año. Nuevamente realizaremos tres Jornadas Regionales, con el objetivo de fortalecer los vínculos entre residentes y *staff* locales; las sedes propuestas para este año son las ciudades de San Juan, Corrientes y Paraná. Hemos comenzado a trabajar para realizar algoritmos de manejo de múltiples patologías, con partici-

pación de residentes y expertos de todo el país, conservando nuestro espíritu federal, y convencidos de que el trabajo en equipo resulta sumamente enriquecedor. En miras a estimular el pensamiento crítico nos hemos propuesto analizar diversas publicaciones a lo largo del año, en lo que ha dado por llamarse nuestro *Journal Club*, del cual esperamos que participen residentes de todas las residencias de nuestro Consejo.

Y como venimos realizando desde hace casi cuatro décadas, este año llevaremos a cabo nuestras XXXVIII Jornadas Interresidencias de Cardiología, las cuales tendrán como sede a la ciudad de Mar del Plata. Allí esperamos encontrarnos para debatir diversos aspectos de nuestra formación profesional, desde aspectos científicos hasta culturales y humanos, convencidos de que la formación de los Cardiólogos del siglo XXI requiere un abordaje integral, para comprender la complejidad de los seres humanos.

El tiempo no se detiene, aun si manipulamos los instrumentos destinados a medirlo. Algo similar ocurre con el desarrollo tecnológico-científico; a veces puede parecer útil, mientras que otras impresiona ser contraproducente, pero siempre seguirá avanzando, independientemente de nuestra apreciación. El desafío consiste en introducir las nuevas piezas que surgen con el avance del conocimiento, para intentar rearmar el "rompecabezas" de los pacientes como un todo, en lugar de la mirada reduccionista, que fragmenta el conocimiento para "abarcarlo", pero se ve sobrepasado por la complejidad de las relaciones humanas[8]. Resulta imperioso volver a una medicina personalizada, sentada sobre los cimientos de los *megatrials*, pero sin olvidar el objetivo último de toda nuestra labor, la persona como un individuo. Esperamos contar con ustedes en este año que inicia, para continuar el reto del crecimiento colectivo, pero con la confianza de que nuestro Consejo transita este sendero desde hace años, y nuestra unidad nos ha permitido superar límites impensados.

"Cuanto más atrás puedas mirar, más adelante verás" (Winston Churchill, 1874-1965).

SEBASTIÁN GARCÍA ZAMORA
Presidente CONAREC 2018

BIBLIOGRAFÍA

1. *Bornmann L, Mutz R. Growth rates of modern science: A bibliometric analysis based on the number of publications and cited references. Journal of the association for information science and technology. 2015;66(11):2215-22.*
2. *Flichtentrei D. Dime de dónde vienes y te diré si publicas. IntraMed Journal. 2012;1(1)1-2.*
3. *Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. PLoS Med. 2005;2(8):e124.*
4. *Ioannidis JPA. The Proposal to Lower P Value Thresholds to .005. JAMA. 2018; 10;319(14):1429-30.*
5. *Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Publicación duplicada o redundante: ¿podemos permitírnoslo? Rev Esp Cardiol. 2005;58(5):601-4.*
6. *Chopra V, Eagle KA. Perioperative mischief: the price of academic misconduct. Am J Med. 2012;125(10):953-5.*
7. *Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N. Evidence based medicine: a movement in crisis? BMJ. 2014;348:g3725.*
8. *Greene JA, Loscalzo J. Putting the Patient Back Together - Social Medicine, Network Medicine, and the Limits of Reductionism. N Engl J Med. 2017;377(25):2493-9.*

Filten®

CARVEDILOL 3,125-6,25-12,5-25-50 MG

Filten® LP

CARVEDILOL 10-20-40-80 MG

MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Filten® D

CARVEDILOL 25 MG / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 MG

Gador

LÍDER EN BETABLOQUEANTES

PAMI 60% IOMA RECETARIO SOLIDARIO

PAMI 50% RECETARIO SOLIDARIO

Tabla de equivalencias a Filten®LP[1]

Dosis diaria de comprimidos de carvedilol 2 veces al día.		Dosis diaria de las cápsulas de Filten® LP 1 vez al día.
3.125 Mg	>	10 Mg
6.25 Mg	>	20 Mg
12.5 Mg	>	40 Mg
25 Mg	>	80 Mg

UNA TOMA DIARIA

30 60 COMPRIMIDOS

Presentaciones:

Filten® LP 10 · 20 · 40 · 80: envases conteniendo 30 cápsulas con microgránulos de liberación controlada de carvedilol.
Filten® 3,125 · 6,25 · 12,5 · 25: envases por 30 y 60 comprimidos ranurados conteniendo carvedilol.
Filten® 50: envase por 30 comprimidos ranurados conteniendo carvedilol.
Filten® D: envase por 30 comprimidos ranurados conteniendo carvedilol 25 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg.

1. Prospecto Filten LP - Gador S.A. - Fecha última revisión ANMAT: Abr. 2009.

GADOR EN CARDIOLOGÍA

Para más información sobre FILTEN®, FILTEN® LP y FILTEN® D visite www.gador.com.ar

Gador
Al Cuidado de la Vida

NUEVOS ASPECTOS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

NEW ASPECTS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY

ELIANA P. BIN[1], ANABELLA GÓMEZ[1], RICARDO J. GELPI[2], MARTÍN DONATO[3]

RESUMEN

La transición desde la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) compensada a una forma descompensada se acompaña de disfunción ventricular y cambios estructurales. En esta transformación participan diferentes y complejos mecanismos que involucran al miocito, a la matriz extracelular y a los vasos sanguíneos. En el miocito existe una menor expresión de proteínas asociadas al sarcolema y al citoesqueleto que podría contribuir a la falla cardíaca, por ejemplo, como ocurre en ciertas miocardiopatías dilatadas. Además, hay mayor síntesis de especies reactivas derivadas del oxígeno, las cuales participan como señales en el mecanismo de desarrollo de la HVI. Por este motivo los sistemas antioxidantes son relevantes en el contexto de la HVI. La proteína tiorredoxina-1 (Trx1) participa como un importante regulador del estado redox celular cardíaco: su menor expresión o actividad estimula el desarrollo de una forma concéntrica de HVI in vivo. De esta manera, la Trx1 y sus proteínas blanco podrían representar una estrategia interesante para el tratamiento de la HVI. Finalmente, el aumento del colágeno en la matriz extracelular colabora en la rigidez ventricular.
En esta revisión, se analizarán algunos aspectos fisiopatológicos novedosos de la HVI por sobrecarga de presión, particularmente los cambios que ocurren en la función ventricular, como la fibrosis, las proteínas asociadas a la membrana y su relación con los cambios en el estrés oxidativo.

Palabras clave: hipertrofia ventricular izquierda; fisiopatología; estrés oxidativo.

ABSTRACT

The transition from compensated left ventricular hypertrophy (LVH) to a decompensated form is accompanied by ventricular dysfunction and structural changes. In this transformation, different and complex mechanisms involving the myocyte, the extracellular matrix and the blood vessels participate. In the myocyte there is a lower expression of proteins associated with the sarcolemma and the cytoskeleton that could contribute to heart failure, for example, as in certain dilated cardiomyopathies. In addition, there is a greater synthesis of reactive species derived from oxygen, which participate as signals in the mechanism of LVH development. For this reason, antioxidant systems are relevant in the context of LVH. The protein thioredoxin-1 (Trx1) participates as an important regulator of cardiac cellular redox state. Its lower expression or activity stimulates the development of a concentric form of LVH in vivo. In this way, Trx1 and its target proteins could represent an interesting strategy for the treatment of LVH. Finally, the increase in collagen in the extracellular matrix contributes to ventricular stiffness.
In this review, some novel pathophysiological aspects of LVH will be analyzed for pressure loading, particularly the changes that occur in ventricular function, such as fibrosis, membrane-associated proteins and their relationship to changes in oxidative stress.

Keywords: left ventricular hypertrophy; physiopathology; oxidative stress.

REVISTA CONAREC 2018;34(143):16-22 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La valvulopatía aórtica degenerativa es la etiología más común que produce estenosis aórtica en los países industrializados[1]. Afecta a más del 4% de los individuos mayores de 75 años en Estados Unidos y Europa, y es la causa más frecuente de reemplazo valvular[2].
La estenosis aórtica se caracteriza por una respuesta hipertrófica del miocardio ante la sobrecarga de presión. Este proceso adaptativo, que restaura el estrés parietal y mantiene la función ventricular, lleva con el tiempo a la descompensación del corazón y los pacientes evolucionan a la insuficiencia cardíaca. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un fuerte predictor de morbimortalidad[3]. La transición desde la HVI compensada a una forma descompensada se acompaña de disfunción ventricular y cambios estructurales. La fibrosis cardíaca es uno de los marcadores histológicos más característicos de esta transformación[4]. La patogénesis de la fibrosis es compleja y la distribución varía dependiendo de la patología subyacente, estando presente en las dos formas de HVI predominantes (excéntrica y concéntrica). Por otro lado, en esta transición, fue descripto que existe una menor expresión de proteínas asociadas al sarcolema y al citoesqueleto que podrían contribuir a la a la falla cardíaca, por ejemplo, en el contexto de ciertas miocardiopatías dilatadas[5].
Las especies reactivas derivadas del oxígeno (ROS) participan como señales en el mecanismo de desarrollo de la HVI. En este sentido, las ROS también activan una variedad de proteínas kinasas y factores de transcripción que están directamente involucrados en el desarrollo de la HVI[6]. Por otro lado, fue demostrado que la proteína tiorredoxina-1 (Trx1) participa como un importante regulador del estado redox celular cardíaco[7-10], y que la disminución de la expresión de Trx1 o de su actividad estimula el desarrollo de una forma concéntrica de HVI *in vivo*[11]. De esta manera, la Trx1 y sus proteínas blanco podrían ser una estrategia interesante para el tratamiento de la HVI.

1. Becaria.
2. Profesor Regular Titular. Director del Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, Facultad de Medicina.
3. Profesor Regular Adjunto. Investigador del Instituto de Fisiopatología Cardiovascular

Facultad de Medicina. Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

✉ ***Correspondencia:*** *Dr. Martín Donato. Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, J. E. Uriburu 950, 2do piso, CABA, Argentina, C1114AAD. Tel/Fax. 54-11-4962-4945; mdonato@fmed.uba.ar*

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 15/03/2018 | **Aceptado:** 01/04/2018

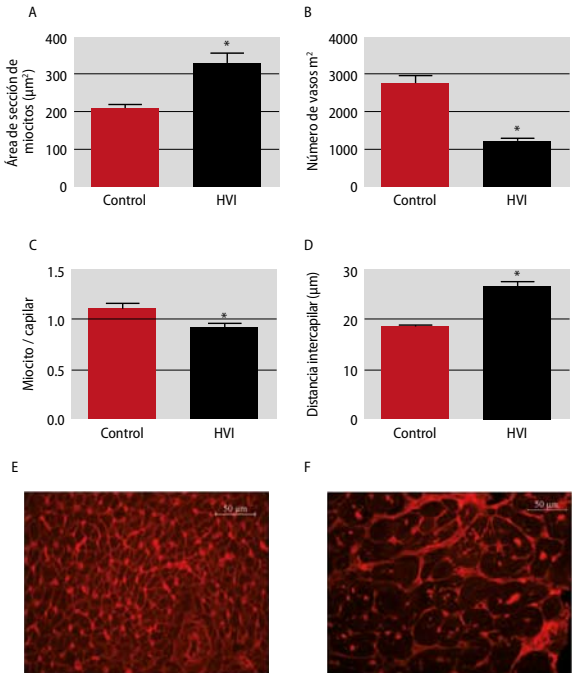


Figura 1. *Se observa* ***(panel A)*** *el área de sección transversal de miocitos, el número de vasos/mm²* ***(panel B)****, la relación miocito/capilar* ***(panel C)*** *y la distancia intercapilar* ***(panel D)*** *evaluadas en biopsias de pacientes con HVI por estenosis aórtica severa. En los* ***paneles E*** *y* ***F*** *se observan microfotografías de biopsias obtenidas de individuos sin HVI* ***(panel E)*** *y de pacientes con HVI por estenosis aórtica* ***(panel F).*** *Los tejidos han sido inmunomarcados con lectina-rodamina.* ****:*** *p<0,05 vs. control.* ***N°:*** *número.* ***HVI:*** *hipertrofia ventricular izquierda.*

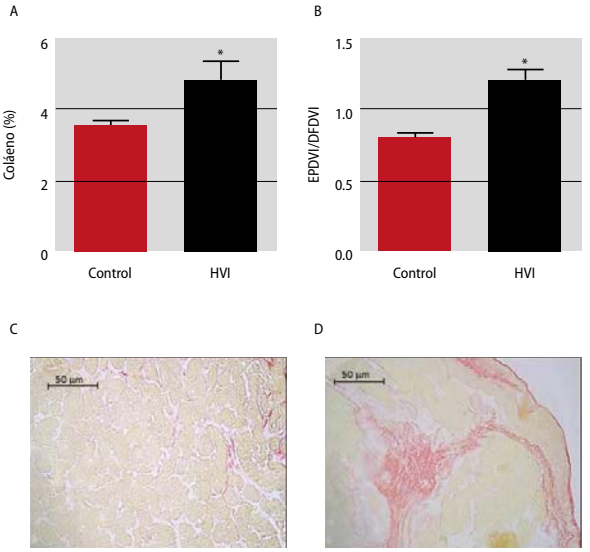


Figura 2. *Se observa el incremento en el porcentaje de colágeno* ***(panel A)*** *en biopsias obtenidas de pacientes con hipetrofia ventricular izquierda por estenosis aórtica. El cociente entre el estrés de pared diastólico y el diámetro de fin de diástole se encuentra aumentado en pacientes con hipetrofia ventricular izquierda* ***(panel B).*** *Los* ***paneles C*** *y* ***D*** *muestran microfotografías de una biopsia de un individuo control y de uno con estenosis aórtica, respectivamente, marcadas con Sirius Red.* ****:*** *p<0,05 vs. control.* ***EPDVI:*** *cociente entre el estrés de pared diastólico.* ***DFDVI:*** *diámetro de fin de diástole.* ***HVI:*** *hipetrofia ventricular izquierda.*

En esta revisión se analizarán algunos aspectos fisiopatológicos novedosos de la HVI por sobrecarga de presión, particularmente los cambios que ocurren en la función ventricular, como la fibrosis, las proteínas asociadas a la membrana y su relación con los cambios en el estrés oxidativo.

CAMBIOS ESTRUCTURALES EN LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

Como hemos mencionado, la sobrecarga de presión impuesta al ventrículo izquierdo inicia una serie de eventos que llevan al remodelamiento de la cámara. Este proceso adaptativo, al menos al comienzo, normaliza el estrés parietal y por lo tanto genera un estado de HVI compensada, que con el tiempo evoluciona a la insuficiencia cardíaca. La pregunta que surge es: ¿Cuál es el punto clave en la evolución natural de la HVI compensada que la torna un fenómeno maladaptativo? La clásica descripción de Meerson y Grossman[12] claramente distingue la transición desde una etapa temprana compensada de la HVI a una fase descompensada. Sin embargo, estudios recientes indican que el remodelamiento ventricular incluye cambios adaptativos y maladaptativos, y que cualquier grado de HVI es perjudicial para la función ventricular y la sobrevida del paciente[13,14].

En respuesta a una prolongada sobrecarga de presión (por ejemplo, como ocurre en la estenosis aórtica), se incrementan significativamente, para superar la poscarga impuesta, la tensión ventricular izquierda y el estrés parietal sistólico. Si la sobrecarga es sostenida, el miocardio se adapta desarrollando una HVI. Este fenómeno adaptativo y compensatorio se expresa en la ley de Laplace:

Tensión de la pared = (P × R) / EP

a tensión de la pared tiene una relación directamente proporcional con la presión ventricular izquierda (P) y el radio ventricular (R), e inversamente proporcional con el espesor parietal del ventrículo izquierdo (EP). Por lo tanto, en respuesta a una mayor presión y al consiguiente aumento de la tensión y el estrés de la pared ventricular, aumenta el grosor y la masa de la pared, lo que da como resultado la normalización del estrés de la pared o tensión parietal.

Cuando el miocardio sufre hipertrofia, los miocitos aumentan significativamente de tamaño. Por ejemplo, en pacientes con HVI por estenosis aórtica severa, el miocito aumenta el diámetro celular y sufre un aumento mucho más pequeño en la longitud, al menos en respuesta a la sobrecarga de presión (**Figura 1A**). Sin embargo, la densidad y el número de capilares por miocito disminuye (**Figura 1 B y C**). Además, la distancia entre los capilares aumenta (**Figura 1D**). Todo esto contribuye a la presencia de cierto grado de isquemia subendocárdica en estos corazones con HVI.

Históricamente, el intersticio se consideraba una entidad estática, pasiva y sin respuesta, compuesta principalmente por una red de colágeno fibrilar. Sin embargo, se ha demostrado que es una estructura dinámica que desempeña un papel fundamental en la adaptación del miocardio ante un estrés patológico que facilite el proceso de remodelación[14]. Además, está organizado de manera tal que pequeñas alteraciones en su composición, contenido o disposición espacial modifican la función ventricular sistólica y/o diastólica. Por lo tanto, el colágeno fibrilar asegura la integridad estructural de los miocitos, su acortamiento se traduce en la función general de la bomba ventricular izquierda y es esencial para mantener la alineación de las miofibrillas a través de la relación colágeno-integrina-citoesqueleto-miofibrilla[15,16].

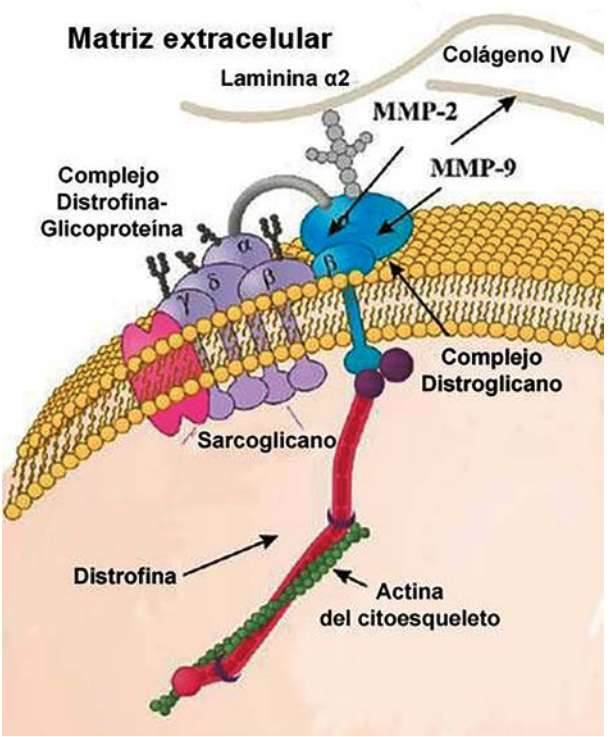


Figura 3. *Esquema que representa el sarcolema y el complejo de proteínas asociadas al mismo. En rojo se observa la distrofina "anclada" al sarcolema. Modificado de: Anaya-Segura et al. (2015). Non-Invasive Biomarkers for Duchenne Muscular Dystrophy and Carrier Detection. Molecules. 20. 11154-72. 10.3390/molecules200611154.* ***MMP:*** *metaloproteasas de la matriz.*

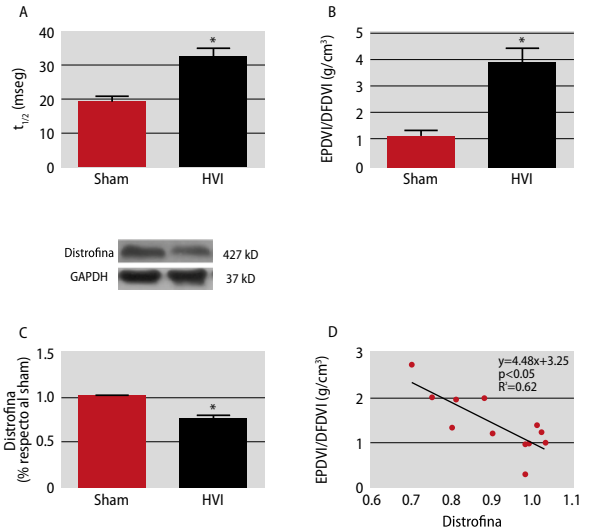


Figura 4. *El tiempo que tarda en caer la presión ventricular hasta el 50% del valor a la –dP/dtmáx (t1/2) se prolongó en ratones con hipertrofia ventricular izquierda* ***(panel A).*** *La rigidez miocárdica expresada a través del cociente entre el estrés de pared diastólico y el diámetro de fin de diástole se incrementó significativamente en el modelo murino de hipertrofia ventricular izquierda* ***(panel B).*** *Se observó una degradación significativa de distrofina en el grupo HVI* ***(panel C),*** *que se correlacionó con la rigidez miocárdica* ***(panel D).*** ****:*** *p<0,05 vs. control.* ***EPDVI:*** *estrés de pared diástolico.* ***DFDVI:*** *diámetro de fin de diástole.* ***HVI:*** *hipertrofia ventricular izquierda.* ***Sham:*** *grupo control.*

Clásicamente, la HVI por sobrecarga de presión se asocia con un depósito significativamente mayor de colágeno entre los miocitos y sus fascículos, generando que la arquitectura altamente organizada del intersticio miocárdico sea reemplazada por una estructura engrosada y desorganizada[4]. Estudios clínicos mostraron un aumento en la acumulación de la matriz extracelular y una mayor rigidez del ventrículo izquierdo[17-19]. En el mismo sentido, la acumulación de colágeno (fibrosis) en muestras de miocardio ventricular izquierdo tomadas de pacientes con sobrecarga de presión secundaria a estenosis aórtica **(Figura 2)** se asocia con un aumento de la rigidez miocárdica, expresada como la relación entre el estrés parietal diastólico del ventrículo izquierdo (EPDVI) y el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo (DFDVI).

Además, diferentes estudios que utilizaron muestras de miocardio de pacientes con estenosis aórtica y HVI demostraron un aumento en la trombospondina, molécula de señalización de la matriz, que parece modular las interacciones célula-matriz; por lo tanto, la inducción paralela de trombospondina se produce para aumentar el depósito de colágeno[21]. Además, fue mostrado un aumento en la expresión miocárdica del factor de crecimiento transformante (TGF) en pacientes con HVI secundaria a estenosis aórtica, lo cual se correlacionó positivamente con los niveles de colágeno I y III[22-27]. Además, se han informado cambios dinámicos en las metaloproteasas de la matriz (MMP) e inhibidores tisulares de las metaloproteasas (TIMPs)[24,25]. En resumen, todos estos cambios en la matriz pueden contribuir directamente hacia la progresión de la insuficiencia cardíaca en pacientes con HVI por sobrecarga de presión.

DISTROFINA E HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

La distrofina es una proteína intracelular con cuatro dominios funcionales principales. Se localiza en la superficie interna del sarcolema, con alta expresión en los costámeros[28]. El extremo N-terminal y una porción media del dominio rod interactúan con la actina filamentosa del citoesqueleto (actina F), mientras que el dominio C-terminal interactúa con múltiples proteínas para ensamblar el complejo proteico asociado a la distrofina (CPAD), el cual se encuentra en el sarcolema del músculo esquelético y cardíaco[21,22] **(Figura 3)**. El CPAD está formado por distrofina y proteínas intracelulares (α1 y β1 sintropina, α-distrobrevina y nNOS), transmembrana (β-distroglicano, α-, β-, γ- y δ-sarcoglicano y sarcospano) y extracelulares (α-distroglicano y laminina-2). El componente central del CPAD, el distroglicano, está codificado por un único gen y es clivado postranduccionalmente para producir dos subunidades no asociadas covalentemente. La subunidad transmembrana β-distroglicano se une a la distrofina y a proteínas en la periferia intracelular del sarcolema, mientras que la subunidad α-distroglicano de la superficie celular se une a la β-distroglicano y a las proteínas de la matriz extracelular como la laminina-2; en conjunto, estas proteínas conectan el citoesqueleto intracelular a través del sarcolema con la membrana basal[28]. La integridad de este complejo de proteínas es crucial para la contracción de la miofibrilla, para resistir el estrés mecánico generado por los sarcómeros y para prevenir la fragilidad del sarcolema de las lesiones inducidas debido a la contracción[29-31].

En ausencia de distrofina, los elementos del complejo transmembrana de glicoproteína distrofina (CGD) son inestables y se reducen en el sarcolema. El músculo esquelético y el cardíaco que carece de dis-

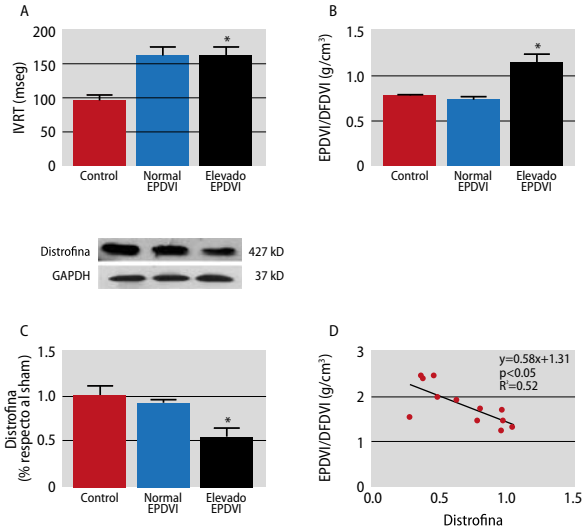


Figura 5. *El tiempo de relajación isovolumétrica, en ms, estuvo levemente incrementado en relación al estrés de pared diastólico normal, mientras que en aquellos con elevado estrés de pared diastólico se observó un aumento significativo respecto al grupo control* ***(panel A).*** *La relación estrés de pared diastólico/diámetro de fin de diástole se incrementó significativamente en el grupo con elevado estrés de pared diastólico* ***(panel B),*** *mientras que la expresión de distrofina disminuyó* ***(panel C).*** *Finalmente, los niveles de expresión de la proteína se correlacionaron con la relación EPDVI/DFDVI* ***(panel D). *:*** *p<0,05 vs. grupo control.* ***IVRT:*** *tiempo de relajación isovolumétrico.* ***EPDVI:*** *estrés de pared diástolico.* ***DFDVI:*** *diámetro de fin de diástole.* ***Sham:*** *grupo control.*

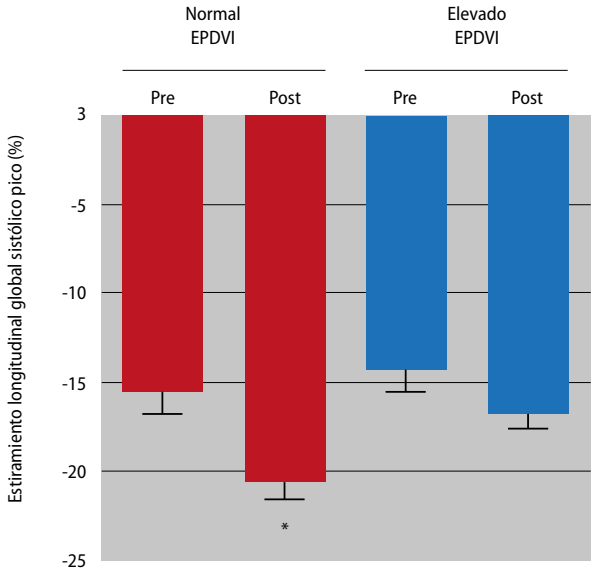


Figura 6. *La evaluación del estiramiento longitudinal global sistólico pico (%) un año después de la cirugía demostró una recuperación significativa en aquellos que tenían un estrés parietal diastólico normal prequirúrgico. Por el contrario, los que presentaron elevado estrés parietal diastólico no mostraron una recuperación completa de este índice.* ****:*** *p<0,05 vs. Pre.* ***EPDVI:*** *estrés de pared diastólico.*

trofina completa y CGD son anormalmente susceptibles al daño generado por la contracción[29]. En el músculo esquelético, el daño de la miofibrilla aumenta con la contracción excéntrica. La contracción de un músculo alargado que carece de distrofina pierde rápidamente la fuerza máxima con una actividad rápida y sucesiva[30]. En el corazón, los experimentos de constricción aórtica realizados en el ratón mdx, con deficiencia de distrofina, producen de forma similar un daño cardíaco acelerado[32]. Estos estudios demostraron un rol esencial de la distrofina y del CGD en la protección de la membrana plasmática contra el daño inducido por la contracción.

Además, a nivel molecular, la pérdida de distrofina da como resultado la desestabilización del resto del CGD, incluido el complejo de sarcoglicano. Por lo tanto, la pérdida de la integridad de la membrana incrementa la entrada de calcio en la célula y colabora en la evolución hacia la muerte celular. En este sentido, Townsend et al. demostraron en miocitos aislados que la pérdida de distrofina modifica la permeabilidad del sarcolema al calcio y aumenta la rigidez diastólica[33]. En este sentido, Han et al. observaron degradación de distrofina en ratones con HVI severa, dilatación ventricular, disfunción sistólica y congestión pulmonar[34], sin embargo, estos autores no evaluaron los cambios en la rigidez del miocardio.

Los modelos de constricción aórtica transversa (CAT) en ratones desarrollan HVI con características estructurales y funcionales similares a las observadas en humanos con estenosis aórtica[20]. Recientemente demostramos, en un modelo murino de constricción aórtica con HVI severa, una menor expresión de distrofina que se asoció con disfunción diastólica **(Figura 4)**. Esta alteración se caracteriza por un tiempo prolongado de relajación isovolumétrica (t1/2, ms) y aumento de la rigidez del miocardio (EPDVI/DFDVI)[20].

En pacientes con estenosis aórtica, HVI y fracción de eyección preservada, identificamos un subgrupo con un alto estrés parietal diastólico del ventrículo izquierdo[20]. Estos pacientes presentaron una rigidez miocárdica incrementada y cambios estructurales evidenciados por menor expresión de distrofina **(Figura 5)**. En este subgrupo de pacientes, así como fue descripto en ratones, la expresión de distrofina se correlaciona con la rigidez del miocardio. La relación entre la expresión de distrofina y la rigidez del miocardio solo había sido descripta en estudios realizados *in vitro* en miocitos y en modelos de ratones transgénicos (ratones mdx)[35,36]. La mayor rigidez del miocardio es una característica bien descripta en la evolución de la HVI aunque fundamentalmente se la ha relacionado con los cambios en la matriz extracelular[37], particularmente con modificaciones en la composición o el volumen de colágeno intersticial[38,39]. Alternativamente, los aumentos en la rigidez del miocardio pueden ser también el resultado de alteraciones transitorias en los niveles de calcio[40].

Los cambios funcionales y estructurales observados son clínicamente relevantes ya que podrían modificar los resultados posquirúrgicos. Apoyando esto, hemos evaluado la función ventricular un año después de la cirugía de reemplazo valvular aórtico y observamos una mayor recuperación de la misma en los sujetos que no presentaban degradación de distrofina o EPDVI elevado previo al procedimiento **(Figura 6).**

ESTRÉS OXIDATIVO Y ANTIOXIDANTES EN LA HIPERTROFIA CARDÍACA

Como mencionamos, la producción de ROS ha estado implicada en mecanismos de HVI. Particularmente, la producción de ROS mitocondrial y citosólica parece estar involucrada en el desarrollo de HVI, la remodelación y la transición hacia la insuficiencia cardíaca. Además, se demostró que un aumento en la producción de

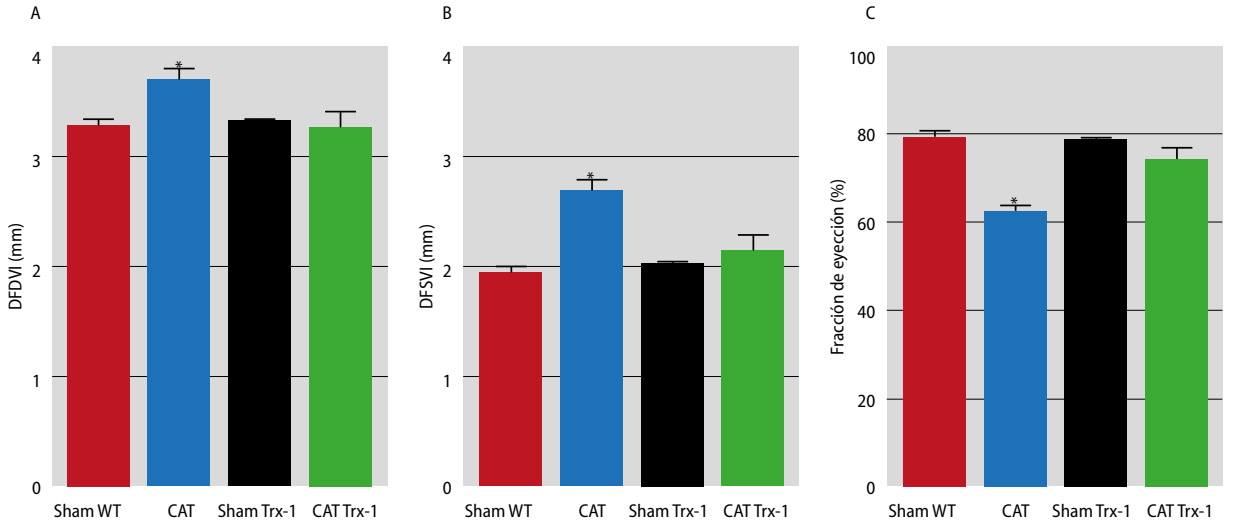


Figura 7. *Se observa un incremento del diámetro de fin de diástole en los ratones con constricción aórtica transversa e hipertrofia ventricular izquierda* ***(panel A),*** *hecho que estuvo atenuado en los animales que sobreexpresan la proteína Trx-1. El mismo comportamiento se observa con el diámetro de fin de sístole del ventrículo izquierdo* ***(panel B).*** *Finalmente, la sobrecarga de presión redujo significativamente la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, lo que fue prevenido en los animales con sobreexpresión de Trx-1* ***(panel C). *:*** *$p<0,05$ vs. control.* ***DFDVI:*** *diámetro de fin de diástole.* ***DFSVI:*** *diámetro de fin de sistole.* ***CAT:*** *constricción aórtica transversa.*

ROS ocurre al principio del desarrollo de la insuficiencia cardíaca asociado al inicio de la disfunción diastólica[41]. De esta manera, la producción de ROS tiene un papel importante en la señalización que induce la HVI; sin embargo, las acciones de los mecanismos antioxidantes, que bajo condiciones fisiológicas o patológicas ejercen acciones para evitar o eliminar la producción de ROS, también son relevantes. Los antioxidantes se pueden dividir en enzimáticos y no enzimáticos. De los primeros, uno de los más importantes es el sistema de Trx[42], que mantiene el compartimento intracelular en un estado reducido. En el año 2003, Nimata et al. describieron por primera vez que Trx estaba involucrado en la HVI y la insuficiencia cardíaca[43]. Estos autores estudiaron la expresión de Trx del miocardio en sujetos con miocarditis y cardiomiopatías, en particular, evaluaron cuatro casos de miocardiopatía hipertrófica (MCH), diez de miocardiopatía dilatada (MCD), seis de miocarditis y cinco de controles. Se encontró marcación positiva para Trx en células infiltrantes y miocitos dañados alrededor de áreas perinecróticas en tres casos de miocarditis activa y en tres de DCM. Así, estos autores concluyeron que el sistema Trx miocárdico también estaba regulado positivamente en miocarditis y miocardiopatías, lo que puede reflejar la sobrecarga de estrés oxidativo frente a un estado hemodinámico alterado[43]. En el mismo año, el grupo de Sadoshima publicó que la inhibición de Trx1 endógena en el corazón estimula principalmente la HVI, tanto en condiciones basales como en respuesta a la sobrecarga de presión a través de mecanismos sensibles a redox[11]. Además, en este estudio demostraron que la sobrecarga mecánica puede inducir el crecimiento celular a través de la activación del sistema de Trx. De la misma manera, Yoshioka et al.[44] mostraron que la inhibición funcional del sistema de Trx por la proteína que interactúa con la Trx (Txnip) puede modular el estado redox celular e inducir el estrés oxidativo[45] y previene el crecimiento de cardiomiocitos tanto *in vitro* como *in vivo*. Por lo tanto, estos estudios identifican a la Txnip, y en consecuencia a Trx, como un mecanismo central en el control del crecimiento en respuesta al estrés[44]. Más tarde, se demostró que Txnip es un regulador crítico de la respuesta cardíaca a la sobrecarga de presión[46]. En dichos estudios se compararon ratones *knock-out* para Txnip con controles y se observó que los corazones de los animales *knock-out* para Txnip habían atenuado la HVI y preservado la reserva contráctil del VI luego de 4 semanas de sobrecarga de presión. Sin embargo, los efectos beneficiosos no se mantuvieron y la deleción de Txnip finalmente condujo a una remodelación del VI maladaptada a las 8 semanas de sobrecarga de presión[46]. Por otro lado, los resultados publicados por el grupo de Yoshioka no demostraron directamente un papel de Trx en la HVI asociada a sobrecarga de presión, dado que en el modelo transgénico no se detectaron cambios en los niveles y/o actividad de la Trx1. Por esta razón, este equipo de trabajo decidió estudiar el papel de Trx en la HVI en ratones sometidos a constricción aórtica (investigación en proceso, datos no publicados). La constricción aórtica fue realizada tanto en ratones del grupo control como en animales transgénicos con sobreexpresión cardíaca específica de Trx1. Después de 7 semanas de la cirugía los primeros presentaban HVI y la ecocardiografía reveló un aumento significativo del diámetro de fin de diástole del VI asociado a una leve caída de la fracción de eyección (FEy), en tanto que en los ratones transgénicos Trx1, los niveles aumentados de Trx1 redujeron el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo (DFDVI) y preservaron el diámetro de fin de sístole del ventrículo izquierdo (DFSVI), evitando la caída de la FEy **(Figura 7).**

Por lo tanto, estos datos revelan que Trx1 juega un papel importante en el desarrollo de la HVI. En este sentido, desarrollar estrategias terapéuticas que preserven los niveles y la actividad de Trx1 sería una herramienta potencial para el tratamiento de la HVI.

CONCLUSIONES

La HVI ha sido reconocida durante mucho tiempo como un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad cardiovascular, que incluye muerte súbita cardíaca y arritmias, insuficiencia cardíaca, isquemia ventricular y enfermedad coronaria. Tanto los estudios clínicos como los experimentales demuestran que la progresión de los cambios funcionales en la HVI son paralelos a los estructurales del corazón. Uno de los cambios funcionales observados es el aumento en la rigidez miocárdica, tradicionalmente asociado a la fibrosis. Sin embargo, hemos mostrado que la rigidez del miocardio puede estar regulada por la distrofina, al menos en los modelos HVI concéntrica, y que además esto se asocia con la recuperación funcional posquirúrgica de los sujetos sometidos a reemplazo valvular aórtico.

Los oxidantes y antioxidantes son componentes clave en los mecanismos que inducen la HVI. En particular, el sistema Trx1 parece jugar un papel protector en la inhibición del desarrollo de la HVI y en el mantenimiento de la función ventricular normal.

Finalmente, dado que la HVI es uno de los componentes más importantes en la remodelación cardíaca, se necesitan más estudios para comprender los procesos implicados y conducir el desarrollo de nuevas terapéuticas para la insuficiencia cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet. 2006;368(9540):1005-11.*
2. *Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur. Heart J. 2003;24(13):1231-43.*
3. *Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli FH. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol. 2006;97(7):959-63.*
4. *Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodeling. Lancet. 2006;367(9507):356-67.*
5. *Hein S, Kostin S, Heling A, Maeno Y, Schaper J. The role of the cytoskeleton in heart failure. Cardiovascular Research. 2000;45(2):273-8*
6. *Maulik SK, Kumar S. Oxidative stress and cardiac hypertrophy: a review. Toxicol Mech Methods. 2012;22(5):359-66*
7. *Ago T, Sadoshima J. Thioredoxin and ventricular remodeling. J Mol Cell Cardiol. 2006;41(5):762-73*
8. *Tao L, Gao E, Hu A, Coletti C, Wang Y, Christopher TA, et al. Thioredoxin reduces post-ischemic myocardial apoptosis by reducing oxidative/nitrative stress. Br J Pharmacol. 2006;149(3):311-8.*
9. *Perez V, D'Annunzio V, Valdez LB, Zaobornyj T, Bombicino S, Mazo T, et al. Thioredoxin-1 Attenuates Ventricular and Mitochondrial Postischemic Dysfunction in the Stunned Myocardium of Transgenic Mice. Antioxid Redox Signal. 2016;25(2):78-88.*
10. *D'Annunzio V, Perez V, Boveris A, Gelpi RJ, Poderoso JJ. Role of thioredoxin-1 in ischemic preconditioning, postconditioning and aged ischemic hearts. Pharmacol Res. 2016;109:24-31*
11. *Yamamoto M, Yang G, Hong C, Liu J, Holle E, Yu X, et al. Inhibition of endogenous thioredoxin in the heart increases oxidative stress and cardiac hypertrophy. J Clin Invest. 2003;112(9):1395-406.*
12. *Grossman W, Jones D, McLaurin l. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. J Clin Invest 1975;56(1):50-8.*
13. *Barry SP, Townsend PA. What causes a broken heart – molecular insights into heart failure. Int Rev Cell Mol Biol 2010;284:113-79.*
14. *Egger M, Domenighetti AA. Adaptive and maladaptive remodeling of cardiomyocyte excitation-contraction coupling by angiotensin II. Trends Cardiovasc Med. 2010;20(3):78-85.*
15. *Eckhouse S, Spinale FG, Changes in the Myocardial Interstitium and Contribution to the Progression of Heart Failure. Heart Fail Clin. 2012;8(1): 7-20.*
16. *Gunja-Smith Z, Morales AR, Romanelli R, Woessner JF Jr. Remodeling of human myocardial collagen in idiopathic dilated cardiomyopathy. Role of metalloproteinases and pyridinoline crosslinks. Am J Pathol; 1996;148(5):1639-48.*
17. *Burlew BS, Weber KT. Connective tissue and the heart. Functional significance and regulatory mechanisms. Cardiol Clin. 2000;18(3):435-42.*
18. *Hess OM, Ritter M, Schneider J, Grimm J, Turina M, Krayenbuehl HP. Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after valve replacement. Circulation. 1984;69(5):855-65.*
19. *Monrad ES, Hess OM, Murakami T, Nonogi H, Corin WJ, Krayenbuehl HP. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement. Circulation.1988;77(6):1345-55.*
20. *Donato M, Buchholz B, Morales C, Valdez L, Zaobornyj T, Baratta S, et al. Loss of dystrophin is associated with increased myocardial stiffness in a model of left ventricular hypertrophy. Mol Cell Biochem. 2017;432(1-2):169-78.*
21. *Schroen B, Heymans S, Sharma U, Blankesteijn WM, Pokharel S, Cleutjens JP,et al. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies failure-prone cardiac hypertrophy. Circ Res. 2004;395(5):515-22.*
22. *Heymans S, Schroen B, Vermeersch P, Milting H, Gao F, Kassner A, et al. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart. Circulation. 2005;112(8):1136-44.*
23. *Villar AV, Llano M, Cobo M, Expósito V, Merino R, Martín-Durán R et al. Gender differences of echocardiographic and gene expression patterns in human pressure overload left ventricular hypertrophy. J Mol Cell Cardiol. 2009;46(4):526-35.*
24. *Moore L, Fan D, Basu R, Kandalam V, Kassiri Z. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in heart failure. Heart Fail Rev. 2012;17(4-5):693-706.*
25. *Lee RT. Matrix metalloproteinase inhibition and the prevention of heart failure. Trends Cardiovasc Med. 2001;11(5):202-5.*
26. *Ervasti JM, Ohlendieck K, Kahl SD, Gaver MG, Campbell KP. Deficiency of a glycoprotein component of the dystrophin complex in dystrophic muscle. Nature. 1990;345(6273):315-9.*
27. *Yoshida M, Ozawa E. Glycoprotein complex anchoring dystrophin to sarcolemma. J. Biochem. 1990;108(5):748-52.*
28. *Ibraghimov-Beskrovnaya O, Ervasti JM, Leveille DJ, Slaughter CA, Sernett SW,-Campbell KP. Primary structure of dystrophin-associated glycoproteins linking dystrophin to the extracellular matrix. Nature. 1992;355(6362):696-702.*
29. *Buchholz B, Perez V, Siachoque N, Miksztowicz V, Berg G, Rodríguez M, et al. Dystrophin proteolysis: a potential target for MMP-2 and its prevention by ischemic preconditioning. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014;307(1):H88-96.*
30. *Petrof BJ, Shrager JB, Stedman HH, Kelly AM, Sweeney HL. Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. ProcNatl AcadSciUSA. 1993;90(8):3710-4.*
31. *Lapidos KA, Kakkar R, McNally EM. The dystrophin glycoprotein complex: signaling strength and integrity for the sarcolemma. Circ Res. 2004;94(8):1023-31.*
32. *Danialou G, Comtois AS, Dudley R, Karpati G, Vincent G, Des Rosiers C, et al. Dystrophin-deficient cardiomyocytes are abnormally vulnerable to mechanical stress-induced contractile failure and injury. FASEB J. 2001;15(9):1655-7.*
33. *Townsend D, Turner I, Yasuda S, Martindale J, Davis J, Shillingford M, et al. Chronic administration of membrane sealant prevents severe cardiac injury and ventricular dilatation in dystrophic dogs. J Clin Invest.2010;120(4):1140-50.*
34. *Han F, Lu YM, Hasegawa H, Kanai H, Hachimura E, Shirasaki Y, et al. Inhibition of dystrophin breakdown and endothelial nitric-oxide synthase uncoupling accounts for cytoprotection by 3-[2-[4-(3-chloro-2-methylphenyl)-1-piperazinyl] ethyl]-5,6-dimethoxy-1-(4-imidazolylmethyl)-1H-indazole dihydrochloride 3.5 hydrate (DY-9760e) in left ventricular hypertrophied mice. J Pharmacol Exp Therap. 2010;332(2):421-8.*
35. *Townsend D, Yasuda S, McNally E, Metzger JM. Distinct pathophysiological mechanisms of cardiomyopathy in hearts lacking dystrophin or the sarcoglycan complex. FASEB J. 2011;25(9):3106-14.*
36. *Yasuda S, Townsend D, Michele DE, Favre EG, Day SM, Metzger JM. Dystrophic heart failure blocked by membrane sealant poloxamer. Nature. 2005;436(7053):1025-9*
37. *Jalil JE, Doering CW, Janicki JS, Pick R, Shroff SG, Weber KT. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle. Circ Res. 1989;64(6):1041-50.*
38. *Matsusaka H, Ide T, Matsushima S, Ikeuchi M, Kubota T, Sunagawa K, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase 2 ameliorates myocardial remodeling in mice with chronic pressure overload. Hypertension. 2006;47(4):711-7.*

39. *Conrad CH, Brooks WW, Hayes JA, Sen S, Robinson KG, Bing OH. Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat. Circulation. 1995;91(1):161-70.*
40. *Stuyvers BD, Miura M, Ter Keurs HE. Ca (2+)-dependence of passive properties of cardiac sarcomeres. Adv Exp Med Biol. 2000;481:353-66.*
41. *Schwarzer M,Osterholt M, Lunkenbein A, Schrepper A, Amorim P, Doenst T. Mitochondrial reactive oxygen species production and respiratory complex activity in rats with pressure overload-induced heart failure. J Physiol. 2014; 592(17):3767-82.*
42. *Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O, M. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. World Allergy Organ J. 2012;5(1):9-19.*
43. *Nimata M, Kishimoto C, Shioji K, Ishizaki K, Kitaguchi S, Hashimoto T, et al. Upregulation of redox-regulating protein, thioredoxin, in endomyocardial biopsy samples of patients with myocarditis and cardiomyopathies. Mol Cell Biochem. 2003;248(1-2):193-6.*
44. *Yoshioka J, Schulze PC, Cupesi M, Sylvan JD, MacGillivray C, Gannon J, et al. Thioredoxin-interacting protein controls cardiac hypertrophy through regulation of thioredoxin activity. Circulation. 2004;109(21):2581-6.*
45. *Shalev A. Minireview: Thioredoxin-interacting protein: regulation and function in the pancreatic β-cell. Mol Endocrinol. 2014;28(8):1211-20.*
46. *Yoshioka J, Imahashi K, Gabel SA, Chutkow WA, Burds AA, Gannon J, et al. Targeted deletion of thioredoxin-interacting protein regulates cardiac dysfunction in response to pressure overload. Circulation Research.2007;101(12):1328-38.*

Magnofen

ÁCIDO FENOFÍBRICO 45-135

El fenofibrato más ventajoso en dislipemia aterogénica

- El fenofibrato de colina se disocia a su forma activa, ácido fenofíbrico, en el tubo digestivo
- El ácido fenofíbrico no requiere metabolismo de primer paso hepático para su activación
- El ácido fenofíbrico tiene mayor biodisponibilidad plasmática que el fenofibrato
- Tratamiento de elección en dislipemia mixta e hipertrigliceridemia severa
- Efectivo co-administrado con estatinas
- Óptima tolerabilidad en monoterapia como en combinación
- Puede administrarse con o sin alimentos

INDICACIONES

MONOTERAPIA	Dislipemia mixta / Hipercolesterolemia primaria / Hipertrigliceridemia severa
TERAPIA COMBINADA	En asociación con estatinas para el manejo de la dislipemia mixta

FÓRMULA:

Magnofen 45: Cada cápsula de liberación prolongada contiene: Acido fenofibrico (como fenofibrato de colina) 45 mg.

Magnofen 135: Cada cápsula de liberación prolongada contiene: Acido fenofibrico (como fenofibrato de colina) 135 mg

PRESENTACIONES:

Magnofen 45:
Envases con 30 cápsulas de liberación prolongada

Magnofen 135:
Envases con 30 cápsulas de liberación prolongada

Información completa para prescribir
Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)

Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.

pami INSSJP 60%

pap Programa de ayuda al paciente

Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

ASISTENCIA VENTILATORIA MECÁNICA EN EL POSOPERATORIO NORMAL DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

MECHANICAL VENTILATORY ASSISTANCE IN NORMAL POSTOPERATIVE CARDIOVASCULAR SURGERY

MARTÍN LUGARO[1]

RESUMEN

El manejo perioperatorio de la cirugía cardíaca central (CCC) ha progresado notoriamente en los últimos años. A pesar de ello, las complicaciones pulmonares posoperatorias (CPPO) siguen siendo una causa de elevada morbilidad y mortalidad. Alrededor del 25% de los pacientes que no muestran disfunción cardíaca severa y se someten a cirugía cardiovascular presentan una complicación respiratoria en la primera semana. El objetivo principal de la ventilación mecánica (VM) durante y posterior a la CCC es asegurar la adecuada oxigenación, remoción de dióxido de carbono y evitar las CPPO. Es sabido que la prolongación de la VM tiene consecuencias deletéreas para el paciente, aumento de los días en terapia intensiva, incidencia de neumonía asociada a la ventilación, polineuropatía del paciente crítico, entre otras. Por ello, es conveniente disponer de protocolo de desvinculación precoz y esto debe ser acompañado por un equipo de salud entrenado para cumplir con este objetivo.

Palabras clave: respiración artificial; cirugía torácica; cuidados posoperatorios.

ABSTRACT

The perioperative management of central cardiac surgery (CCS) has progressed markedly in recent years. Despite this, postoperative pulmonary complications (POPC) continues to be a cause of high morbidity and mortality. About 25% of patients who do not have severe cardiac dysfunction and undergo cardiovascular surgery have a respiratory complication in the first week. The main objective of mechanical ventilation (MV) during and after CCS is to ensure adequate oxygenation, carbon dioxide removal and avoidance of POPC. It is known that the prolongation of MV has deleterious consequences for the patient, increased days at the intensive care unit, incidence of pneumonia associated with ventilation, polyneuropathy of the critical patient, among others. For this reason, it is convenient to have an early weaning protocol and this must be accompanied by a health team trained to meet this objective.

Keywords: rtificial respiration; thoracic surgery; postoperative care.

REVISTA CONAREC 2018;34(143):24-27 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

El manejo perioperatorio de la cirugía cardíaca central (CCC), que a fines de este artículo definimos como la cirugía de revascularización miocárdica, cirugía de válvulas cardíacas y la cirugía de vasos intratorácicos, ha progresado notoriamente en los últimos años. A pesar de esto las complicaciones pulmonares posoperatorias (CPPO) siguen siendo una causa de elevada morbilidad y mortalidad. Alrededor del 25% de los pacientes que no muestran disfunción cardíaca severa que se someten a cirugía cardiovascular presentan una complicación respiratoria en la primera semana. Las CPPO de la cirugía cardíaca van desde la tos a la insuficiencia respiratoria aguda[1].

La falla respiratoria en la CCC fue definida como insuficiencia respiratoria que requiere intubación orotraqueal y ventilación mecánica (VM) por ≥72 horas posoperatorias. Sobre esta base, la incidencia es del 9,1% con una mortalidad en este grupo de pacientes del 15,5% en comparación con el 2,4% de mortalidad en el grupo que no desarrolla falla respiratoria[2].

1. Médico especialista en Terapia Intensiva y Neumonología.

H.I.G.A. Dr. Luis Güemes. Haedo, Buenos Aires. Sanatorio Las Lomas. San Isidro, Buenos Aires.

✉ ***Correspondencia:*** *Dr. Martín Lugaro. Av. Rivadavia 15000, CP 1708 Buenos Aires. martinlugaro@gmail.com*

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 15/01/2018 | **Aceptado:** 01/03/2018

Los requerimientos durante la CCC con anestesia general y VM generan una gran demanda al paciente y predisponen a la aparición de atelectasias, retención de secreciones y consecuentemente alteraciones de los gases en sangre arterial. A su vez existen cambios que conducen a un ambiente propicio para las CPPO. Entre ellos se destacan:

a. Modificaciones de la pared torácica.
b. Reducción de la *compliance*.
c. Disfunción diafragmática.
d. Potencial trauma de los pulmones y nervio frénico.

Por último, la CCC está asociada a inflamación del parénquima pulmonar por los cambios inflamatorios extendidos que desencadena, entre otros, el tiempo de bomba extracorpórea y la cirugía misma.

Por todo lo expuesto, se describirán la forma de optimizar la VM después de la CCC para minimizar las CPPO y las recomendaciones para un destete exitoso

FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA LUEGO DE LA CIRUGÍA CARDÍACA

Durante la CCC se activan numerosas cascadas inflamatorias que alteran la homeostasis del paciente. El proceso de hipoperfusión y/o isquemia-reperfusión, afecta directamente al pulmón durante la cirugía, ya que este recibe toda la volemia. Estos mecanismos ocasionan la liberación de numerosas citoquinas inflamatorias y radicales libres[3], más notoria durante el tiempo de bomba extracorpórea, que generan factores proinflamatorios y procoagulantes[4,5].

La hiperoxia perioperatoria, posiblemente asociada a la generación de radicales libres en pacientes tratados con fracciones inspiradas de oxígeno (FiO_2) del 100% en el posoperatorio (POP) de CCC, puede generar injuria a nivel pulmonar.
Esto debe ser tenido en cuenta que ocurre en pacientes que generalmente presentan patologías pulmonares asociadas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que dificultan aún más el normal funcionamiento del pulmón.

VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL SIGLO XXI

El objetivo principal de la VM durante y posterior a la CCC es asegurar la adecuada oxigenación, remoción de CO_2 y evitar las CPPO. La VM en los últimos 20 años ha cambiado notoriamente. Desde el primer estudio epidemiológico realizado por Esteban et al. en 1998 hasta la actualidad se pudo observar un cambio en la estrategia ventilatoria usada, particularmente en lo que se refiere al volumen corriente programado (Vt)[6].
Los volúmenes elevados y la presión positiva elevada conducen a la sobredistención pulmonar (volutrauma), a la sobrepresurización (barotrauma) y al colapso y reapertura de unidades alveolares (atelectrauma). Este *estrés* por deformación produce citoquinas inflamatorias, con activación de neutrófilos y consecuentemente injuria inducida por ventilación mecánica (VILI)[7].
Para evitar la VILI se recomienda utilizar "ventilación protectora", que implica la reducción de los Vt, la programación de mayores niveles de presión positiva de fin de la espiración (PEEP) y menores FiO_2.
En un comienzo se pensaba que la ventilación protectora era beneficiosa solo en el contexto del síndrome de distrés respiratorio (SDRA), pero en la actualidad se ha extendido para la VM en todas sus indicaciones. Se ha demostrado, en estudios donde se analizó el lavado broncoalveolar de pacientes ventilados, un menor componente inflamatorio en el grupo de pacientes ventilados con menor Vt[8]. Esto a su vez se ha acompañado de una evolución en la tecnología de monitoreo y de los respiradores. La estrategia protectora es beneficiosa en la CCC, siendo recomendada su implementación durante y posterior a la misma[9,10].

PROGRAMACIÓN DE LA VM

La programación inicial de la VM en el POP depende de:

a. Las complicaciones y evolución del paciente durante la CCC.
b. Las perspectivas de desvinculación temprana de la VM.
c. Las características propias del paciente (antecedentes, contextura, edad y sexo). Esto genera que ante cada paciente se debe evaluar una estrategia adaptada a sus necesidades.

A continuación, se enumeran las características para una VM en POP inmediato de CCC general.

VM EN POP INMEDIATO

MODO

En el POP inmediato el paciente se encuentra bajo el efecto residual de la anastesia y en consecuencia no presenta respiraciones espontáneas y no puede iniciar una ventilación voluntaria. Por lo tanto, se sugiere utilizar un modo mandatorio (asistido/controlado) pudiendo ser ventilación controlada por volumen (AC/VCV) o ventilación controlada por presión (AC/PCV).
Si bien no existen diferencias en relación con la elección de un modo centrado en el volumen vs. uno controlado por presión, se podría recomendar iniciar la ventilación con AC/VCV ya que su programación y monitoreo es más sencillo, sobre todo cuando los profesionales de la salud que asisten al paciente no cuentan con un conocimiento profundo de la VM.

VOLUMEN CORRIENTE, FRECUENCIA RESPIRATORIA Y NIVELES DE PRESIÓN

La programación del Vt siempre debe ser calculado sobre la base al de peso corporal ideal, por lo cual en todos los pacientes se debe conocer su estatura o deben ser medidos para estimar su altura **(Tabla 1)**. Está demostrado que en pacientes que no presentan SDRA el Vt debe ser menor a 8 ml/kg; usar volúmenes mayores en CCC está relacionado con VM prolongada, vasoplejía y disfunción renal[10]. Por esto es recomendable programar un Vt entre 6-8 ml/kg en el POP.
Al reducir el Vt disminuye el volumen minuto respiratorio y, con el objeto de optimizar la ventilación y evitar la hipercapnia, se puede aumentar la frecuencia respiratoria para mantener una adecuada ventilación alveolar.
La utilización de frecuencias respiratorias ≥ 20 durante la ventilación protectora puede disminuir el tiempo espiratorio y favorecer el desarrollo de auto-PEEP (PEEP intrínseca), por lo que siempre debe monitorearse su valor con una maniobra de oclusión espiratoria.
La importancia de la frecuencia respiratoria radica en evitar las variaciones de CO_2 en el POP. La hipercapnia incrementa el flujo cerebral y la hipocapnia lo disminuye. El flujo pulmonar también se afecta ante cambios de CO_2. La hipercapnia incrementa el tono vascular pulmonar, que tiene mayor importancia en pacientes que presentan hipertensión pulmonar, pudiendo generar fallo de ventrículo derecho. Por estas razones se debe recordar no aumentar el espacio muerto instrumental de la vía aérea (con la interposición innecesaria de interfaces) y evitar el aumento del metabolismo que generaría mayor CO_2[11,12]. Es recomendable una frecuencia respiratoria de 16 a 20 por minuto con un control estricto de la CO_2 que debe alcanzar valores que mantenga valores de pH cercanos a 7,40, o ligeramente superiores si no hay contraindicaciones.
Además, para evitar la VILI, es recomendación no exceder el nivel de presión meseta (que se obtiene luego de aplicar una pausa de fin de inspiración a flujo cero) de 30 cm H_2O. En casos especiales, cuando la *compliance* de la pared torácica este disminuida (por ejemplo: obesos), se podrá determinar la presión esofágica para monitorear la presión traspulmonar y programar adecuadamente el respirador.
También se recomienda la monitorización de la presión de distensión (*driving pressure*), que es la presión meseta menos PEEP total. La misma no tendría que ser ≥15 cm H_2O, ya que se ha demostrado que está relacionada con mayor mortalidad[13].

PATRÓN DE FLUJO, RAMPA DE FLUJO Y TIEMPO INSPIRATORIO

El patrón de flujo inspiratorio inicial utilizado en la VM en AC/VCV puede ser tanto constante (onda de flujo cuadrada), como descen-

dente, con este último patrón se podría lograr una mejor distribución del Vt a nivel alveolar y genera una presión pico menor. El pico flujo inspiratorio se programará entre 60-80 l/minuto.
Si se indica un modo centrado en la presión es conveniente que el tiempo de presurización (rampa de flujo) sea el menor posible y que no ocasione asincronías paciente ventilador.
El tiempo inspiratorio debe ser de 0,8 a 1 segundo, aproximadamente.

FRACCIÓN INSPIRADA DE O2 (FIO2) Y PEEP

La FiO_2 tiene por objeto logar una adecuada oxigenación tisular. Se recomienda mantener al paciente en VM con la FIO_2 más baja que logre este objetivo. No hay beneficios en mantener valores de PaO_2 mayores de 100 mmHg, y la hiperoxia puede causar vasoespasmo coronario y reducción del flujo sanguíneo cerebral. A su vez, con FiO_2>60%, se desarrolla desnitrogenación alveolar con la posibilidad de producir aumento de las atelectasias[14]. Por esto se recomienda iniciar con una FiO_2 de 100% y reducirla gradualmente hasta la menor posible que alcance un objetivo de saturación entre 88 a 95% por oximetría de pulso o una PaO_2 de 55 a 88 mmHg.
El objetivo de la PEEP es mantener una presión positiva durante la espiración y de este modo mejorar la oxigenación, optimizar la capacidad residual funcional, evitar el colapso alveolar, y las atelectasias. Esto es más beneficioso sobre todo en pacientes obesos cursando POP inmediato. Se conoce que la ausencia de PEEP incrementa la posibilidad de neumonía asociada a ventilación mecánica y la mortalidad[15]. Se han realizado numerosos estudios para determinar cuál es el mejor valor de PEEP. En el estudio de Dongelmans, sobre 121 pacientes en POP de cirugía cardíaca se observó que los niveles de PEEP mayores (5 *vs.* 10 cmH_2O), presentaban mejores valores de oxigenación sin compromiso hemodinámico, aunque podían presentar un aumento en el tiempo a la extubación[16]. En otro estudio con diferentes niveles de PEEP (5, 8 y 10 cmH_2O) en el POP de cirugía de *bypass* coronario se observó menor hipoxemia con los valores mayores de PEEP sin compromiso hemodinámico[17]. Algunos autores sugieren la utilización de balón esofágico para titular PEEP, pero es un procedimiento que no se realiza de rutina, pues se debe estar entrenado y no es fácilmente accesible[18,19]. Por lo expuesto, la PEEP inicial de 5 a 8 cmH_2O debe ser suficiente para mantener una capacidad residual funcional (utilizar el mayor valor en obesos) y así prevenir las atelectasias; eventualmente, se podría llegar a 10 cmH_2O en pacientes con *compliance* muy bajas (como obesos mórbidos).

ANALGESIA Y SEDACIÓN

El paciente debe tener adecuada analgesia para que se encuentre confortable y sin dolor. Al producirse dolor, se genera un estrés, que se puede evidenciar como taquicardia e hipertensión, con aumento del consumo de oxígeno, aumento del catabolismo, hipercoagulabilidad e inmunosupresión. A su vez el dolor disminuye la función pulmonar por rigidez muscular secundaria y además genera la alteración del ciclo sueño-vigilia[20].
En la actualidad es una recomendación fuerte con una evidencia moderada valorar el dolor y su intensidad usando escalas validadas como la *Behavorial Pain Scale*, o la *Critical Care Pain Observation Tool*. Los fármacos analgésicos recomendados son los opioides endovenosos, y dentro de estos el fentanilo o el remifentanilo ya que no comprometen la hemodinámica, su vida media es corta y son ideales para poder reevaluar al paciente rápidamente[21].
La sedación debe utilizarse lo menos posible. Si acompaña a la analgesia, los sedantes elegidos deben ser también de acción rápida y vida media corta. Dentro de las drogas de elección el propofol o la dexmedetomidina serían las más adecuadas. Al usar el propofol se produce vasodilatación venosa, por lo cual la precarga puede disminuir, un efecto adverso que debe ser tenido en cuenta. A su vez, en infusiones prolongadas, puede producir alteraciones en los lípidos porque es necesario controlar periódicamente los triglicéridos en plasma. La dexmedetomidina es un sedante que no deprime el *drive* respiratorio central, lo cual la hace ideal para sedación consciente en pacientes con excitación psicomotriz; se puede utilizar incluso una vez extubados, pero está contraindicada en pacientes con función sistólica muy disminuida. Uno de los principales efectos adversos es la bradicardia. Al igual que en la analgesia, es conveniente monitorear la sedación con escalas como *la Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS)[22].

DESVINCULACIÓN DE LA VM

En otro artículo publicado en esta serie se abordará el tema del destete, por lo que aquí solo se realizará un breve comentario sobre el tema.
La desvinculación de la VM se define como el proceso en el que el paciente se encuentra en condiciones de mantener la ventilación espontánea sin ningún apoyo ventilatorio y la eventual extubación.
Es sabido que la prolongación de la VM tiene consecuencias deletéreas para el paciente, aumento de los días en terapia intensiva, incidencia de neumonía asociada a la ventilación, polineuropatía del paciente crítico, etc., por lo cual es conveniente disponer de algún protocolo de desvinculación precoz adaptado al servicio. Una vez comprobado que el paciente no presenta ninguna complicación que retrase la salida de la VM y se encuentra estable, deben iniciarse las pruebas de desvinculación de la VM.
La estrategia de desvinculación puede ser en "tubo en T" con O_2 suplementario o conectado al respirador en un modo espontáneo como la ventilación con presión soporte (PSV).
En cuanto al momento de desvinculación con la estrategia de Tubo T, el paciente se encontraría en condiciones de extubación si luego de 30 minutos la frecuencia respiratoria es <30 rpm y el Vt es de alrededor a 6-8 ml/kg de peso. Es común calcular la relación fr/Vt (en litros), que debe ser <105 luego de 30 minutos de prueba en T para avanzar a la extubación.
Si utilizamos PSV, es conveniente configurar 6 cm agua de PEEP y 6 a 8 cm de H_2O de presión de soporte (PS) sobre PEEP. La PS se va disminuyendo de a 2 o 3 cm de H_2O cada 20 minutos si el paciente es capaz de mantener Vt similares o mayores a 6 ml/kg, hasta llegar a 2 cmH_2O de PS. Si el paciente tolera con esta PS 30 minutos estaría en condiciones de extubación.
Al momento de la extubación debe controlarse que la vía aérea se encuentre en condiciones:

Tabla 1. *Fórmula de peso ideal.*

Hombres = 50 + 0,91 (altura en cm – 152,4)
Mujeres = 45,5 + 0,91 (altura en cm – 152,4)

a. No presente edema de glotis comprobando fuga de aire alrededor del manguito del tubo traqueal luego de la desinsuflación del mismo (prueba de fuga).
b. No se evidencie excesiva sialorrea.
c. Adecuada tos y reflejo deglutorio conservado.
d. Buen estado de conciencia, obedeciendo órdenes.
e. Si estas condiciones se cumplen se puede proceder a la extubación[23,24].

PUNTOS CLAVE

a. Es conveniente iniciar la VM con AC/VCV.
b. Los parámetros deben ser Vt 6-8 ml/kg de peso ideal.
c. La frecuencia respiratoria ente 16 a 20 por minuto.
d. PEEP 6 a 8 cmH_2O.
e. FiO_2 menor a 40%, si es posible manteniendo saturación entre 88-95%.
f. Mantener una algesia adecuada, con opioides de vida media corta.
g. Si se utilizan sedantes, deben ser de vida media corta.
h. El destete debe iniciarse precozmente. Se puede utilizar indistintamente Tubo T o PSV.

CONCLUSIÓN

En el POP de la CCC existen numerosas causas de morbilidad y mortalidad relacionadas con el pulmón. Poseer una estrategia de VM protectora es beneficiosa. La misma consta de Vt programado de acuerdo con el peso ideal, utilización de PEEP, frecuencias respiratorias ligeramente elevadas y FIO_2 baja. Esto debe ser acompañado por un equipo de salud entrenado para cumplir con este objetivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Huffmyer JL, Groves DS. Pulmonary complications of cardiopulmonary bypass. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2015;29(2):163-75.*
2. *Filsoufi F, Rahmanian P, Castillo JG, Chikwe J, Adams D. Predictors and early and late outcomes of respiratory failure in contemporary cardiac surgery. Chest. 2008;133(3):713-21.*
3. *den Hengst WA, Gielis JF, Lin JY, Van Schil PE, De Windt LJ, Moens AL. Lung ischemia-reperfusion injury: a molecular and clinical view on a complex pathophysiological process. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010;299(5):1283-99.*
4. *Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PL, Jawad N, Vincent C, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1 - Mechanisms of pathogenesis. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2009;23(2):223-31.*
5. *Warren OJ, Watret AL, de Wit KL, Alexiou C, Vincent C, Darzi AW, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 2 - Anti-inflammatory therapeutic strategies. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2009;23(3):384-93.*
6. *Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abraira V, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(2):220-30.*
7. *Halter JM, Steimberg JM, Gatto LA, Di Rocco JD, Pavone LA, Schiller HJ, et al. Effect of positive end-expiratory pressure and tidal volume on lung injury induced by alveolar instability. Crit Care. 2007;11(1):R20.*
8. *Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Paulus F, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. Crit Care. 2010;14(1):R1.*
9. *Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Protective ventilation attenuates postoperative pulmonary dysfunction in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2000;14(5):514-8.*
10. *Lellouche F, Dionne S, Simard S, Bussières J, Dagenais F. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery. Anesthesiology. 2012;116(5):1072-82.*
11. *Prat G, Renault A, Tonnelier JM, Goetghebeur D, Oger E, Boles JM, et al. Influence of the humidification device during acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 2003;29(12):2211-5.*
12. *Lellouche F, Taillé S, Lefrançois F, Deye N, Maggiore SM, Jouvet P, et al. Humidification performance of 48 passive airway humidifiers: comparison with manufacturer data. Chest. 2009;135(2):276-86.*
13. *Amato MB, Maureen OM, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2015;372(8):747-55.*
14. *Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, Hedenstierna G. Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia. Anesthesiology. 2003;98(1):28-33.*
15. *Manzano F, Fernández-Mondéjar E, Colmenero M, Poyatos ME, Rivera R, Machado J, et al. Positive-end expiratory pressure reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in nonhypoxemic patients. Crit Care Med. 2008;36(8):2225-31.*
16. *Dongelmans DA, Hemmes SN, Kudoga AC, Veelo DP, Binnekade JM, Schultz MJ. Positive end-expiratory pressure following coronary artery bypass grafting. Minerva Anestesiol. 2012;78(7):790-800.*
17. *Borges DL, Nina VJ, Costa M de A, Baldez TE, Santos NP, Lima IM, et al. Effects of different PEEP levels on respiratory mechanics and oxygenation after coronary artery bypass grafting. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2013;28(3):380-5.*
18. *Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 2014;89(5):520-31.*
19. *Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. N Engl J Med. 2008;359(20):2095-104.*
20. *Celis-Rodriguez E, Birchenall C, de la Cal MÁ, Castorena Arellano G, Hernández A, Ceraso D, et al. Clinical practice guideline based on the evidence for the management of sedoanalgesia in the critically ill adult patient. Med Intensiva. 2007;31(8):428-71.*
21. *Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault PF, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. Crit Care Med. 2006;34(6):1691-9.*
22. *Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). JAMA. 2003;289(22):2983-91.*
23. *Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. Eur Respir J. 2007;29(5):1033-56.*
24. *Girard TD, Alhazzani W, Kress JP, Ouellette DR, Schmidt GA, Truwit JD, et al. An Official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. Rehabilitation Protocols, Ventilator Liberation Protocols, and Cuff Leak Tests. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(1):120-33.*

N-ÓXIDO DE TRIMETILAMINA Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD CORONARIA

N-OXIDE OF TRIMETHYLAMINE AND ITS RELATIONSHIP WITH CORONARY DISEASE

LORENA E. MACIEZRYNSKI[1]

RESUMEN

Además de los factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular, ha sido reconocida en los últimos años la influencia ejercida por el metabolismo de los microbios intestinales en la patogenia de esta enfermedad. El metabolismo bacteriano intestinal de la fosfatidilcolina, la principal fuente dietética de colina, ha demostrado producir un metabolito proaterogénico, el N-óxido de trimetilamina (TMAO), a través de la formación inicial de trimetilamina (TMA). La dieta rica en carne roja ha demostrado presentar alta concentración de L-carnitina, una fuente alternativa para la formación de TMAO dependiente de la flora intestinal, con el consecuente mayor desarrollo de aterosclerosis y sus consecuencias clínicas. Las observaciones recientes indican que el metabolismo intestinal puede representar un objetivo terapéutico prometedor con respecto a la gestión de las enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: enfermedad cardiovascular; enfermedad de la arteria coronaria; aterosclerosis; microbioma gastrointestinal; colina; nutrición.

ABSTRACT

In addition to the traditional risk factors of cardiovascular disease, the influence exerted by the metabolism of intestinal microbes in the pathogenesis of this disease has been recognized in recent years. The intestinal bacterial metabolism of phosphatidylcholine, the main dietary source of choline, has been shown to produce a proatherogenic metabolite, trimethylamine N-oxide (TMAO), through the initial formation of trimethylamine (TMA). The diet rich in red meat has been shown to have a high concentration of L-carnitine, an alternative source for the formation of TMAO dependent on the intestinal flora, with the consequent greater development of atherosclerosis and its clinical consequences. Recent observations indicate that intestinal metabolism may represent a promising therapeutic objective with respect to the management of cardiovascular diseases.

Keywords: cardiovascular disease; coronary artery disease; atherosclerosis; gastrointestinal microbiome; choline; nutrition.

REVISTA CONAREC 2018;34(143):28-36 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

En los últimos años las enfermedades cardiovasculares han sido uno de los problemas sanitarios más graves tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, causando muerte e invalidez con cifras de alto impacto epidemiológico.

A pesar de los avances en el tratamiento médico, las técnicas de revascularización coronaria contemporáneas y la modificación de los factores de riesgo, la enfermedad coronaria sigue siendo la primera causa de morbimortalidad en los países desarrollados, proyectándose como primera causa de mortalidad para el año 2030 (alrededor de 23,3 millones de personas por enfermedad cardiovascular) en los países desarrollados y la tercera en los países en vías de desarrollo[1].

En la República Argentina, el 32% de muertes son por causa cardiovascular y se registra el 13% de años de vida potencialmente perdidos (AVPP), a lo que se debe sumar los años vividos con discapacidad y el alto impacto socioeconómico en el sistema de salud. Una estrategia poblacional de promoción y prevención primaria, actuando sobre los factores de riesgo, es considerada la estrategia más costo-efectiva, sostenible y financiable para afrontar esta verdadera epidemia[2].

Hay una necesidad urgente de identificar factores de riesgo residual para mejorar nuestra comprensión de los procesos que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad arterial coronaria (EAC) y la placa vulnerable e identificar nuevas dianas terapéuticas. Por ello, el objetivo de esta monografía es determinar si en los trabajos científicos realizados hasta la actualidad se ha podido comprobar la existencia de la relación entre la producción de N-óxido de trimetilamina (TMAO) dependiente de la microbiota intestinal y el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad coronaria.

Los últimos años han sido testigos de un creciente conocimiento de que la microbiota intestinal actúa como participante activo en la expresión de fenotipos metabólicos complejos, tales como la resistencia a la insulina y la obesidad. La investigación en modelos animales y estudios clínicos en humanos demostraron que el metabolismo microbiano intestinal de ciertos nutrientes de la dieta también puede influir en el desarrollo de la aterosclerosis. Específicamente, el metabolismo bacteriano intestinal de la fosfatidilcolina, la principal fuente dietética de colina, ha demostrado producir un metabolito proaterogénico, el TMAO, a través de la formación inicial de trimetilamina (TMA) en primer lugar, y posteriormente la conversión a TMAO mediada por la enzima hepática flavina monooxigenasa[3-5].

Estudios posteriores identificaron un nutriente alternativo que contiene TMA predominantemente en carne roja, la *L*-carnitina, como otra fuente dietética para formación de TMAO dependiente de la flora intestinal y la mayor producción de aterosclerosis[3].

1. Residente de Cardiología.
Hospital Militar Central. CABA.

✉ ***Correspondencia:*** *Dra. Lorena E. Maciezrynski. Av. Luis María Campos 726. CP 1426. CABA. Rep. Argentina. lorena.elisa@live.com*

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 20/11/2017 | **Aceptado:** 02/02/2018

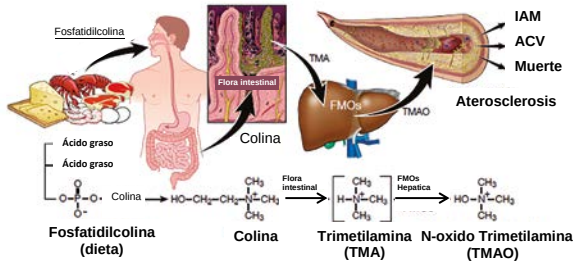
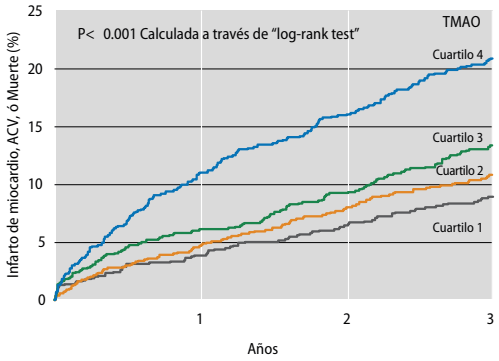


Figura 1. Metabolismo de la fosfatidilcolina dependiente de la flora intestinal y la aterosclerosis. Resumen esquemático que ilustra la vía de generación del metabolito proaterosclerótico dependiente de la flora intestinal a partir de la fosfatidilcolina de la dieta. Modificado de: Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature.2011;472(7341):57-63. FMOs: enzimas flavina monooxigenasas. IAM: infarto agudo de miocardio. ACV: accidente cerebrovascular



Pacientes en riesgo				
Cuartilo 1	1001	933	869	827
Cuartilo 2	998	940	884	843
Cuartilo 3	1003	938	888	835
Cuartilo 4	1005	913	849	791

Figura 2. Kaplan-Meier. Las estimaciones de eventos cardiovasculares adversos, conforme los cuartilos según los niveles de TMAO. Se muestran los datos de 4007 participantes según los resultados clínicos del estudio. El valor P es para todas las comparaciones. Modificado de: Wilson Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RS, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2013;368(17):1575-84. ***ACV:*** *accidente cerebrovascular.* ***TMAO:*** *N-óxido de trimetilamina.*

En los últimos estudios clínicos en humanos, los niveles plasmáticos de L- carnitina en más de 2500 sujetos se asociaron de forma independiente con un futuro mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) o muerte, pero solo entre los sujetos con niveles concomitantemente elevados de TMAO. Por lo que dicho metabolito dependiente de la microbiota intestinal ha demostrado ser culpable de promover el fenotipo proaterosclerótico[3].

Se ha observado que los niveles de TMAO en sangre son mucho menores en los vegetarianos que en aquellos con dietas omnívoras. Al parecer, la microbiota capaz de metabolizar la carnitina y la colina aumenta cuando la dieta es rica en estos compuestos, de tal forma que un vegano o vegetariano cuya flora no contiene este perfil, no es capaz de producir la misma cantidad de TMAO que una persona omnívora; ello sugiere que el metabolismo microbiano intestinal de L-carnitina en TMAO puede en parte ayudar a explicar la asociación observada comúnmente entre el consumo de carne roja y el riesgo cardiovascular[3,6].

Múltiples mecanismos han contribuido a incrementar la aterosclerosis dependiente de TMAO, incluyendo la inhibición de la vía de transporte inverso del colesterol, alteraciones en el colesterol hepático e intestinal y el metabolismo de los ácidos biliares, y cambios en el fenotipo de los macrófagos en la pared arterial[3-5].

Es importante destacar que, además de la relación anteriormente mencionada entre los niveles de carnitina y los riesgos cardíacos, los estudios clínicos en humanos también demuestran que tanto el nivel plasmático de colina como también el de TMAO actúan como predictores independientes de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y desarrollo prospectivo de eventos cardiovasculares mayores, incluyendo IAM, ACV y muerte[3-7].

Por lo tanto, un creciente conjunto de evidencia sugiere una relación mecánica entre la TMA proveniente de la dieta, tales como colina, fosfatidilcolina o L-carnitina, y el desarrollo de la aterosclerosis a través de la producción de TMAO dependiente de la microbiota intestinal.

METODOLOGÍA

La realización de la presente monografía fue precedida por una extensa búsqueda de material informativo a través de las bases PubMed y Medline.

Los trabajos científicos analizados fueron de acceso gratuito y los que requirieron desembolso monetario para su adquisición se solicitaron por vía *e-mail* a la biblioteca de la Sociedad Argentina de Cardiología. La búsqueda se completó con material de autores nacionales por medio de la revisión de publicaciones en medios oficiales.

El análisis inicial de la literatura encontrada y de las citas bibliográficas referidas en dichos trabajos dio lugar a que surgieran nuevas búsquedas relacionadas con los diferentes capítulos de la monografía.

DESARROLLO

LA MICROBIOTA INTESTINAL. GENERALIDADES

Nuestra mayor exposición ambiental es lo que comemos. Técnicamente hablando, la comida es un objeto extraño que tenemos en nuestros cuerpos en cantidades de aproximadamente un kilogramo cada día. Sin embargo, la composición de la dieta es a menudo difícil de evaluar e incluso la cuantificación precisa de la ingesta dietética podría no necesariamente revelar varios factores conocidos y desconocidos que pueden influir en los aportes específicos de nutrientes de la dieta con susceptibilidad a enfermedades. También ha habido una abrumadora falta de apreciación respecto a los complejos y complicados procesos que transforman los alimentos ingeridos en innumerables metabolitos que entran en la circulación y cumplen o afectan negativamente varias funciones y procesos metabólicos en el organismo[8].

Durante la última década hemos comenzado a apreciar cada vez más la diversidad ecológica de los microbios que viven simbióticamente dentro de nosotros, representando una gran proporción aquellos que residen dentro de nuestros intestinos. Ahora sabemos que el intestino humano alberga más de 100 billones de células microbianas, superando lejos en número a las células huésped humanas del cuerpo[9].

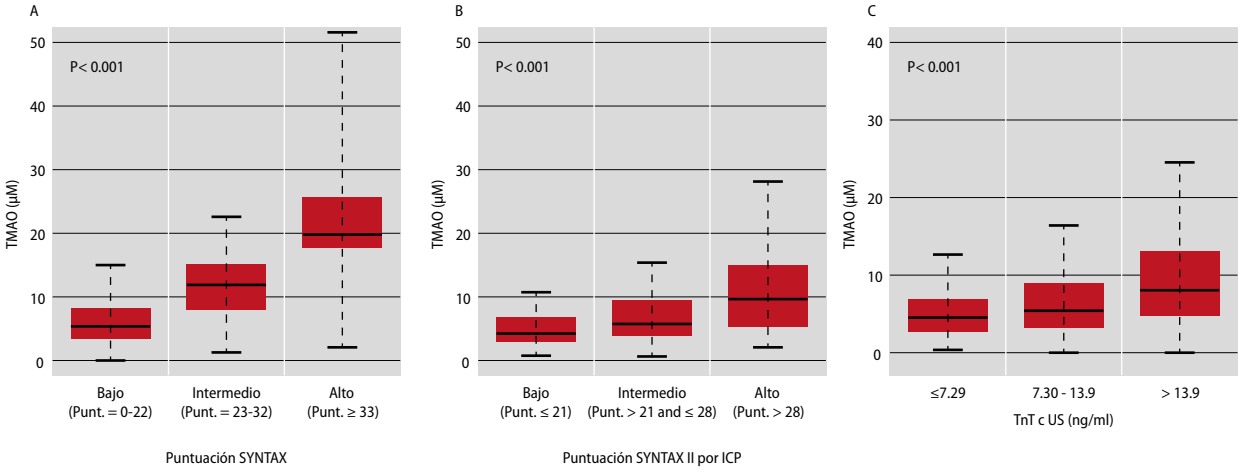


Figura 3. *Relación entre TMAO y medidas de puntuación de enfermedad coronaria y mionecrosis subclínica. Modificado de Senthong V, Li XS, Hudec T, Coughlin J, Wu Y, Levison B, et al. Plasma trimethylamine N-oxide, a gut microbe–generated phosphatidylcholine metabolite, is associated with atherosclerotic burden. J Am Coll Cardiol. 2016;67(22):2620-8.* ***TnTc US:*** *troponina T cardíaca ultrasensible.* **ICP:** *intervención coronaria percutánea.* ***TMAO:*** *N-óxido de trimetilamina.*

Nuestros huéspedes simbiontes microbianos han coevolucionado con nosotros y afectan a una amplia gama de procesos fisiológicos y metabólicos del cuerpo. Los principales taxones presentes en la microbiota intestinal consisten principalmente en dos importantes filos de bacterias, *Firmicutes* y *Bacteroides*, cuyas proporciones parecen seguir siendo muy estable en el tiempo[10,11]. Sin embargo, la composición de la microbiota intestinal restante es extraordinariamente diversa y dinámica, con exposiciones alimentarias tanto aguda como crónica que afectan significativamente la comunidad microbiana total[9,12]. Por lo tanto, el metabolismo y la absorción de alimentos tienen lugar a través del filtro estable y dinámico de miles de millones de bacterias que pueblan nuestro sistema digestivo, por lo que la microbiota intestinal es el filtro de nuestra mayor exposición ambiental.

La composición de nuestra comunidad microbiana intestinal se ve afectada no solo por las exposiciones alimentarias, sino también por las variantes genéticas dentro del huésped. Por lo tanto, existe una interacción compleja y un tanto dinámica entre las exposiciones alimentarias agudas y crónicas, una fluida comunidad microbiana intestinal, el genotipo del huésped y otras exposiciones ambientales externas que influyen colectivamente en el metabolismo, fisiología global y susceptibilidad a enfermedades[13].

Existe una gran contribución de la disbiosis (cambios anormales en la composición de la microbiota intestinal) a la patogénesis de algunas enfermedades que alteran la salud intestinal. Específicamente, derivados intestinales de endotoxinas tales como lipopolisacáridos[14], sulfato de indoxilo[15] y sulfato de p-cresilo[16] se han implicado en desempeñar importantes funciones metabólicas en condiciones que van desde la aterosclerosis a la disfunción cardiorrenal[17,18].

Sin embargo, recientes avances también han revelado de manera más sutil que diferencias en la composición de la microbiota intestinal se asocian con el desarrollo de trastornos metabólicos complejos, tales como la obesidad y la resistencia a la insulina[19,20].

El ecosistema microbiano intestinal es posiblemente el mayor órgano endocrino en el cuerpo, capaz de producir una amplia gama de compuestos biológicamente activos que, como las hormonas, pueden ser transportadas en la circulación y distribuidos a sitios distantes dentro del huésped, lo que influye en diferentes procesos biológicos esenciales.

NUTRIENTES DE LA DIETA Y LA PRODUCCIÓN DE TRIMETILAMINA (TMA)

Las diferentes fuentes exógenas que pueden resultar en la producción de TMAO a través de la microbiota intestinal, y los medios de la dieta por la que pueden ser consumidos por los seres humanos son los siguientes:

LA FOSFATIDILCOLINA / COLINA

La fosfatidilcolina (FC), también comúnmente referida por su denominación genérica, lecitina, representa una clase de fosfolípidos que contienen colina como principal componente. Es una sustancia natural que se encuentra en muchos alimentos, algunos de los cuales son las carnes rojas (especialmente hígado), huevos, soja, cacahuetes. Es un componente esencial para la estabilidad de las membranas biológicas y es el principal componente fosfolípidico de las lipoproteínas de muy baja densidad y de baja densidad (VLDL / LDL) de la circulación[21].

Se puede oxidar a betaína. Tanto colina como betaína se han relacionado con bajos niveles de homocisteína en plasma y la reducción de la inflamación[20,22]. Como la dislipidemia, la inflamación, la hiperhomocisteinemia y la agregación plaquetaria se han relacionado con eventos cardiovasculares, se recomienda la suplementación tanto con colina como con lecitina para la protección cardiovascular[22,23]. De hecho, se ha demostrado que la ingesta dietética de colina y betaína hace menos susceptibles a los individuos de desarrollar enfermedades cardiovasculares y por tanto puede prevenirlas mediante la atenuación de la inflamación[20,24,25].

La FC es un significativo componente de la bilis y se ha demostrado que constituye hasta el 40% del material orgánico de esta[26]. En base a esto, se podría anticipar que los niveles circulantes de TMAO serían consecuentemente elevados y aumentarían el riesgo de padecer aterosclerosis, lo que claramente no ocurre[27]. Por lo tanto, es probable que la mayoría de la FC presente en la bilis se reabsorba en el íleo y no alcance el colon para actuar como un precursor de TMAO.

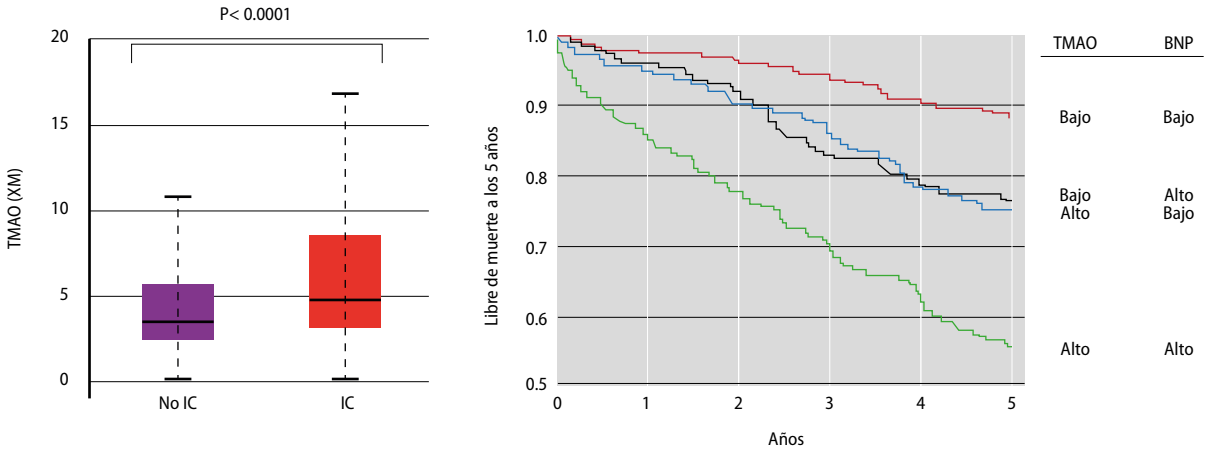


Figura 4. *Comparación de los niveles de TMAO en ayunas entre los pacientes con insuficiencia cardíaca estable y controles aparentemente sanos.* ***(Izquierda)*** *La concentración de N-óxido trimetilamina fue mayor en los pacientes con insuficiencia cardíaca estable que los controles sanos* ***(derecha)*** *y mostraron baja supervivencia con niveles superiores independientemente de los niveles de péptido natriurético tipo B. Las curvas de Kaplan-Meier muestran la mortalidad por todas las causas a los 5 años con TMAO y con TMAO/péptido natriurético tipo B (PNB) estratificados en los niveles medios. Modificado de Wilson Tang WH, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen JE, Donahue LM, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(18):1908-14.* ***IC:*** *insuficiencia cardíaca.* ***TMAO:*** *N-óxido de trimetilamina.* ***BNP:*** *péptido natriurético tipo B.*

L-CARNITINA

La L-carnitina es una compuesto de amina cuaternaria biosintetizada a partir de los aminoácidos esenciales metionina y lisina. Desempeña un papel esencial en el metabolismo energético, en particular en el catabolismo de ácidos grasos, como acil CoA reductasa que debe ser esterificado en acilcarnitina con el fin de ser transportado en la mitocondria para la posterior oxidación de ácidos grasos y la producción de ATP[28,9].

Además juega un papel importante en el metabolismo energético, como transporte de acetilcarnitina fuera de la matriz mitocondrial en el citosol a través de la actividad enzimática de carnitina acetiltransferasa promoviendo la oxidación de la glucosa[30,31].

Este compuesto se encuentra generalmente en las carnes rojas, productos lácteos como la leche y el queso y otras fuentes como la mantequilla de maní y espárragos.

Di Nicolantonio et al., en un metaanálisis que incluyó 13 ensayos controlados (n=3629) para evaluar los efectos de la L-carnitina en comparación con el placebo o control sobre la morbilidad y la mortalidad en el contexto de un infarto agudo de miocardio, demostraron que la L-carnitina reduce la incidencia de la angina de pecho en un 40% y la mortalidad por cualquier causa asociada con infarto agudo de miocardio (IAM) en un 27%[32].

Singh et al., en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, compararon los efectos de la administración oral de L-carnitina (2 g/día) durante 28 días en pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio. Al final del período de tratamiento quedó demostrado que la L-carnitina redujo el tamaño del infarto, los niveles de enzimas cardíacas, los síntomas de angina y la muerte cardíaca[33].

En otro estudio realizado por Fukami et al., 31 pacientes que recibieron hemodiálisis con deficiencia de carnitina fueron tratados con L-carnitina oral (900 mg/día) durante 6 meses. Determinaron que aunque los suplementos de carnitina por vía oral aumentan la TMA y los niveles plasmáticos de TMAO, los marcadores de lesión vascular se redujeron después de 6 meses[34].

INGESTA DE PESCADOS

El TMAO es un importante compuesto osmorregulador que se encuentra en los pescados de agua dulce en una concentración de 5-20 mg, mientras que en los de agua salada, el valor está entre 1-100 mg por cada gramo de músculo. Sin embargo, se ha sugerido que a pesar de las cantidades significativas de TMAO observados en peces de agua salada, la mayoría de este TMAO puede derivarse de su suministro de alimentos naturales, ya que en la mayoría de los peces se detectó muy baja actividad de la enzima flavinmonooxigenasa (FMO)[35].

De hecho, el zooplancton *Calanus finmarchicus*, que es una fuente primaria de alimento para peces y ballenas en el Atlántico Norte, tiene una actividad monooxigenasa soluble significativa con una elevada especificidad por la TMA, y puede representar una fuente abundante de TMAO en la dieta[36].

A pesar de la controversia en cuanto a si el TMAO es producido de forma endógena en los peces marinos u obtenida a través de medios dietéticos, esto no cambia el hecho de que los peces marinos representan una fuente importante de TMAO dietético para los seres humanos. En un estudio con 44 hombres, los niveles urinarios de TMAO se correlacionaron positivamente con la ingesta de pescado por semana[37].

TMAO COMO FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE PARA ENFERMEDAD CORONARIA

La TMA producida a través de la microbiota intestinal se oxida con peróxido de hidrógeno a través de la actividad enzimática de la flavina monooxigenasa hepática, lo que resulta en la producción del compuesto orgánico, TMAO **(Figura 1)**. Como tal, el consumo de compuestos que pueden producir TMA (lecitina, colina, betaína y L-carnitina) tiene el potencial de dar lugar a niveles circulantes elevados de TMAO[22,38].

L-carnitina también puede ser transformado en gamma-butirobetaína por las bacterias intestinales antes de ser convertido a TMA y TMAO[34]. Varios estudios sugieren que es un compuesto proaterogénico que se asocia positivamente con un mayor riesgo cardiovascular en roedores y en los seres humanos[22,38].

La acción proaterogénica de TMAO fue observada por primera vez por Wang et al., que demostraron que el consumo de una dieta suplemen-

tada con 1% de colina durante 16 semanas aumentó la formación de células espumosas en los macrófagos y el área de lesión aterosclerótica en la raíz aórtica en ratones machos y hembras. Estos efectos dependientes de la microbiota intestinal fueron eliminados cuando se agregaron antibióticos durante la dieta enriquecida en colina[22].

Del mismo modo, Koeth et al. demostraron que el consumo de una dieta enriquecida en L-carnitina durante 15 semanas exacerbó el área de lesión aterosclerótica en ratones hembra. Una vez más, se suprimieron estos efectos complementando con antibióticos el agua de bebida durante la dieta enriquecida con L-carnitina[38].

Aludiendo a la relevancia clínica de estos hallazgos, se realizó en humanos un *test* de sobrecarga de fosfatidilcolina en 40 voluntarios sanos, que consistía en la ingesta de 2 huevos duros y de fosfatidilcolina marcada con deuterio, para cuantificar los niveles plasmáticos y urinarios de TMAO y plasmáticos de fosfatidilcolina mediante espectrometría de masas y cromatografía líquida. En 6 de estos voluntarios, se administró un ciclo de 1 semana de antibioterapia con metronidazol y ciprofloxacino, para repetir el *test* posteriormente. En este *test*, se obtuvieron aumentos tiempo-dependientes de las concentraciones de TMAO y su análogo marcado por deuterio. Los niveles de TMAO se vieron marcadamente suprimidos tras el tratamiento antibiótico. En la segunda parte del estudio, se realizaron determinaciones de la concentración plasmática de TMAO en 4007 pacientes sometidos a cateterismo electivo. Estos pacientes fueron seguidos de forma clínica durante 3 años para determinar la incidencia de eventos cardiovasculares mayores **(Figura 2)**[27].

En dichos estudios retrospectivos y prospectivos, los investigadores han observado que los niveles plasmáticos de TMAO, colina, lecitina, betaína, y L-carnitina están asociados con enfermedad coronaria, eventos cerebrovasculares y enfermedad arterial periférica[22,38,39]. Los niveles plasmáticos elevados de TMAO en ayunas se asociaron con mayores eventos cardiovasculares adversos, una relación que se mantuvo fuerte incluso después de ajustar a los factores de riesgo tradicionales[27].

Senthong et al. realizaron un estudio de cohorte prospectivo, entre los años 2012 y 2014, en la *Cleveland Clinic*, donde estudiaron 353 pacientes consecutivos con evidencia de enfermedad coronaria aterosclerótica estables, detectada por angiografía coronaria electiva. Utilizaron la puntuación SYNTAX para cuantificar la carga de aterosclerosis. Los niveles plasmáticos de TMAO, medidos en ayunas por espectrometría de masas, se correlacionaron directamente con la puntuación SYNTAX **(Figura 3)**. Tras el análisis de regresión ordinal y ajustado por factores de riesgo tradicionales, los niveles elevados de TMAO se mantuvieron asociados independientemente con mayor puntuación SYNTAX. Los investigadores demostraron que los niveles plasmáticos de TMAO en ayunas actúan como un predictor independiente de alta carga aterosclerótica en pacientes con enfermedad coronaria[40].

En otro estudio realizado por estos investigadores se demostró el valor pronóstico clínico de TMAO en pacientes con enfermedad coronaria estable que cumplieron con los criterios utilizados para una cohorte de pacientes similares a los del ensayo clínico COURAGE. Se examinaron la relación entre niveles plasmáticos de TMAO en ayunas y la mortalidad por todas las causas durante los 5 años de seguimiento (n=2235) en pacientes que fueron sometidos a angiografía coronaria electiva. Los niveles plasmáticos más altos de TMAO se asociaron con un aumento de 4 veces el riesgo de mortalidad, incluso después de ajustar a los factores de riesgo tradicionales, proteínas C-reactiva de alta sensibilidad y estimación de la tasa de filtración glomerular. En este estudio, los niveles plasmáticos elevados de TMAO demostraron un mayor riesgo de mortalidad a largo plazo en los pacientes con enfermedad coronaria estable en los que se administró tratamiento médico óptimo[41].

Sin embargo, en otro estudio, realizado por Kaysen et al., las concentraciones séricas de TMAO fueron marcadamente elevadas y se correlacionaron directamente con marcadores bioquímicos del estado nutricional e inversamente con marcadores de inflamación en pacientes que recibieron hemodiálisis. No se encontró asociación significativa entre las concentraciones séricas de TMAO y la mortalidad por todas las causas, muerte cardiovascular u hospitalizaciones[42].

MECANISMOS DE ACCIÓN DE TMAO EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

El principal fundamento patológico asociado con la aterosclerosis es la formación de macrófagos ricos en lípidos, también conocidos como "células espumosas", dentro de la pared arterial. El origen de la aterosclerosis implica la captación de lipoproteína de baja densidad oxidada por los macrófagos en la pared arterial, un proceso mediado por macrófagos receptores *scavenger*. Las partículas de lipoproteínas de alta densidad son capaces de transportar lípidos fuera de la pared arterial, eliminando de este modo las placas ateroscleróticas, un proceso denominado transporte reverso de colesterol (TRC). Teóricamente, el TMAO puede causar acumulación lipídica, facilitando la afluencia de lípidos, aumentando la síntesis *in situ* y suprimiendo su eliminación.

El TMAO facilita la formación de células espumosas. Cuando suministraron colina, betaína o TMAO a ratones ApoE−/−, los niveles de dos receptores de macrófagos *scavenger* relacionados con la aterosclerosis, CD36 y SR-A1, se incrementaron. En consecuencia se formaron los macrófagos ricos en lípidos (células espumosas). Sin embargo, los antibióticos orales inhibieron la formación de células espumosas dependiente de TMAO[22].

El TMAO también inhibe el eflujo de colesterol mediante la supresión del TRC y mediante el bloqueo de la secreción de ácidos biliares. El TRC fue suprimido en ratones que recibieron colina o suplementos de carnitina. Sin embargo, después de la administración de antibióticos, la supresión del TRC revirtió. Los ratones que produjeron TMAO también mostraron una disminución del TRC. Por lo tanto, el TMAO es producido por los microbios intestinales e inhibe el TRC. Sin embargo, los niveles de colesterol transportados en los macrófagos no cambiaron significativamente los de TMAO después del tratamiento[38]. Por otra parte, los niveles de enzimas sintetizadoras de ácidos biliares y los transportadores de ácidos biliares en el hígado se redujeron cuando se proporcionó TMAO a los ratones[38]. Como la vía del ácido biliar juega un importante papel en la eliminación del colesterol, el bloqueo de esta vía puede haber acelerado la aterosclerosis.

Sin embargo, el TMAO no afecta a la síntesis de colesterol. Los investigadores observaron que los macrófagos cargados de colesterol inde-

pendientemente de si se añadió TMAO, no modificaron el ARN mensajero (ARNm), los niveles de receptores de lipoproteínas de baja densidad, los genes de síntesis de colesterol ni los genes inflamatorios[38].
En conjunto, estos hallazgos indican que TMAO acelera la aterosclerosis facilitando la afluencia de colesterol e inhibiendo el eflujo. Sin embargo, no altera la síntesis de colesterol.

FLAVINA MONOOXIGENASA 3 Y SU CORRELACIÓN CON TMAO

La familia de flavina monooxigenasas (FMOs) se compone de cinco isoformas principales (FMO1-5) capaces de catalizar la oxigenación de numerosos compuestos nitrogenados xenobióticos, incluyendo TMA y sustratos endógenos en el hígado. FMO1 y FMO3 son las dos principales isoformas hepáticas que catalizan de manera eficiente la formación de TMA derivado de microbios intestinales a TMAO. Sin embargo, un estudio reciente demuestra que, de las dos isoformas, FMO3 exhibe específicamente una actividad 10 veces superior hacia la TMA[43].
La incapacidad para oxidar TMA a TMAO se presenta en seres humanos como trimetilaminuria o "síndrome de olor a pescado", una enfermedad metabólica rara en la que la TMA se acumula en forma excesiva y se libera en la orina, el sudor y la respiración, produciendo un fuerte olor a pescado en el cuerpo. Los primeros estudios demostraron que la trimetilaminuria primaria se produce por mutaciones en el gen que codifica la FMO3 y se hereda siguiendo un patrón autosómico recesivo. El análisis genético de los pacientes con trimetilaminuria heredado demuestra que la falta de actividad enzimática FMO3 surge de mutaciones que afectan a la unión de necesarios cofactores FAD (flavin adenina dinucleótido) o NADP (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato)[44].
La expresión de genes FMO3 está regulada por una compleja red de factores genéticos y dietéticos. Los patrones de expresión FMO3 hepáticas muestran fuerte dimorfismo sexual en ratones y seres humanos, siendo la expresión FMO3 y los niveles circulantes de TMAO significativamente mayor en las mujeres[43]. Además, un estudio de 22 cepas de ratones susceptibles a la aterosclerosis demostraron que los ratones hembra desarrollaron lesiones ateroscleróticas más grandes que sus homólogos masculinos, proporcionando un enlace entre la expresión del gen FMO3 y la producción proaterogénica de TMAO[43].
La comparación de ratones macho con testículos intactos con ratones machos que han sido gonadectomizados demuestra que tanto la expresión FMO3 hepática y la generación de TMAO son suprimidos por la testosterona, mientras que los estudios paralelos en ratones hembra demuestran una correlación positiva entre el estrógeno y la expresión de genes FMO3. Además, se ha identificado un receptor de estrógeno a un sitio de unión en la región promotora de FMO3 tanto en ratones y muestras humanas[45]. Es de destacar que la incidencia de trimetilaminuria reportados es mayor entre las mujeres, con pacientes que informaron un empeoramiento de los síntomas durante la menstruación[46].
La expresión de genes FMO3 también se ha demostrado regulada por el receptor de señalización farnesoid X (FRX). El tratamiento de los ratones con un agonista FXR conduce a aumentos en la expresión de genes FMO3 y elevaciones concomitantes de las concentraciones plasmáticas de TMAO. No obstante, la producción de TMAO por FMO3 también depende en gran medida de la producción de TMA por la microbiota intestinal, que a su vez está influida tanto por el consumo de nutrientes y la diversidad bacteriana intestinal[43].

RELACIÓN MICROBIOTA INTESTINAL Y HÁBITOS DIETÉTICOS

Koeth et al. demostraron al inicio de su estudio que, en comparación con los vegetarianos y veganos, los omnívoros exhibieron niveles TMAO mayores tanto en el plasma como en la orina. Incluso después de un desafío con L-carnitina, los veganos no mostraron elevaciones significativas con respecto a los niveles de TMAO[38]. Las diferencias observadas pueden atribuirse a taxones de la flora intestinal. Mediante la secuenciación bacteriana de ARNr 16S en muestras fecales, varios taxones bacterianos se han relacionado con los dos hábitos alimentarios (vegetarianos *vs.* omnívoros) y los niveles de TMAO. Entre ellos, Clostridiaceae y Peptostreptococcaceae son más abundantes en los omnívoros, mientras que *Lachnospira* y *Sporobacter* so n menos abundantes. Además, los individuos con los dos enterotipos mostraron una mayor concentración de TMAO. Se llegó a la conclusión de que algunos componentes presentes en la carne modulados por taxones de la flora intestinal pueden influir en la capacidad de los microorganismos para generar TMAO[38].
Con el fin de comprobar la hipótesis de la probable producción de TMAO a partir de nutrientes que contienen TMA, los ratones fueron alimentados con alta carga de L-carnitina y varios taxones bacterianos, incluyendo *Anaeroplasma* y Porphyromonadaceae, comprobando de esta forma que los cambios en las concentraciones de TMAO estaban vinculados con la ingesta de L-carnitina[38]. Sin embargo, otro grupo observó que la colina no fue afectada por la cantidad de bacterias trasplantadas productoras de TMA en ratones libres de gérmenes, lo que pudo explicarse por el hecho de que el modelo trasplantado era demasiado simple para simular la flora intestinal humana[47].

ENZIMAS PRODUCTORAS DE TRIMETILAMINA

Se han identificado varias enzimas bacterianas responsables de la producción TMA. Una enzima formada por dos componentes, una oxigenasa (CntA) y una reductasa (CntB), se asocia con la formación de TMA a partir de carnitina. Un puente de glutamato dentro de CntA facilita la transferencia de electrones y es esencial para la generación de TMA. Otro grupo de enzimas específicas que producen TMA a partir de colina, utilizando colina C (CutC) y colina D (CutD), también ha sido identificado. Solo la coexpresión de CutC y CutD se asocia con la producción de TMA, a diferencia de la expresión de cualquiera de las enzima por sí solas. Los genes que codifican estas enzimas pueden ser transferidos a bacterias no productoras de TMA[48].

ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE TMAO

Sobre la base de la evidencia disponible, la supresión de la producción de TMAO podría utilizarse como una manera de disminuir el riesgo de aterosclerosis. La producción de TMAO puede ser

alterada mediante el uso de probióticos, antibióticos o mediante el bloqueo a nivel metabólico de la vía patológica identificada a nivel de la microbiota intestinal, entretanto la reducción de la ingesta dietética de colina y fosfatidilcolina también puede ser de gran valor[22,27]. En general, la dieta es un factor muy importante con gran impacto en la composición bacteriana del intestino. Se ha propuesto que una dieta saludable, en particular, la mediterránea, en combinación con la actividad física regular, es importante a fin de mantener la homeostasis de la microbiota y promover la salud cardiovascular[49].

En 2013, Brugere et al. propusieron que los arqueobióticos, es decir, la aplicación intestinal de cepas específicas de *Arqueas*, podrían ser utilizados para tratar la enfermedad cardiovascular mediante la intervención en el proceso de producción de TMAO. Estas cepas bacterianas son capaces de convertir TMA en metano en el interior del intestino, reduciendo así la producción de TMAO a partir de TMA en el hígado. La administración terapéutica de las enzimas producidas por estas cepas de *Arqueas* también podría ser una opción[50].

Otra manera potencial de bloquear o reducir la producción de TMAO en el hígado sería alterar de algún modo la función de FMO3, la enzima que cataliza la conversión de TMA en TMAO. Indoles dietéticos, que están contenidos en repollos de Bruselas, se han propuesto como posibles inhibidores de FMO3. Además, fosfonatos de nucleósidos acíclicos (por ejemplo, adefovir y tenofovir), una categoría de agentes antivirales, también han demostrado inhibir la actividad de FMO3. La FMO3 ha reportado varios polimorfismos genéticos que conducen a diferentes niveles de funcionalidad. Los estudios sobre trimetilaminuria, un desorden genético de insuficiencia de FMO3, han sido la fuerza impulsora para el descubrimiento de muchos de estos polimorfismos. Los niveles de expresión de FMO3 en los seres humanos se asocian con niveles plasmáticos de TMAO, mientras que en los ratones los niveles de expresión de genes de la familia FMO se correlaciona con la extensión de la aterosclerosis aórtica[22]. Sin embargo, en un estudio reciente realizado por Hartiala et al., los factores genéticos resultaron ser relativamente insignificante en la determinación de los niveles plasmáticos de TMAO en los seres humanos. Los autores concluyeron que los factores dietéticos o la composición de la microbiota intestinal pueden desempeñar un papel más importante que los factores genéticos en la medición de los niveles de TMAO en el plasma[51].

Por último, en un estudio reciente realizado por Kuka et al. se examinaron los efectos del meldonium, un análogo bioprecursor de carnitina, que se considera que tiene efecto antiaterosclerótico en la producción de TMAO dependiente de la microflora intestinal. El estudio mostró una reducción significativa de la producción de TMA y TMAO a partir de L-carnitina, pero no a partir de colina[52]

.

INSUFICIENCIA CARDIACA, INSUFICIENCIA RENAL E INTOLERANCIA A LA GLUCOSA

Estudios recientes revelan que la potencial contribución patogénica de la generación de TMAO dependiente de la microbiota intestinal puede extenderse más allá del desarrollo y progresión de la aterosclerosis y sus complicaciones adversas (IAM, ACV o muerte). Por ejemplo, se ha observado recientemente que los niveles circulantes de TMAO son más altos en los pacientes con insuficiencia cardiaca en comparación con los sujetos ajustados por edad y sexo sin insuficiencia cardíaca. Por otra parte, se observó un extraordinario valor pronóstico adverso asociado a niveles plasmáticos elevados de TMAO entre una cohorte de pacientes con insuficiencia cardiaca estable (n=720) que fueron ajustados a los factores de riesgo tradicionales, índices cardiorrenales (péptido natriurético tipo B y tasa de filtración glomerular) y marcadores de inflamación sistémicos (proteína C reactiva)[53] **(Figura 4)**.

Por otra parte, se ha demostrado que TMAO puede acumularse en el plasma de pacientes con insuficiencia renal, tanto en la enfermedad renal crónica (ERC) como en la enfermedad renal en etapa terminal. Nuevos datos metabólicos aportados por el *Framingham Heart Study* indicaron que TMAO fue uno de los pocos metabolitos en el plasma de sujetos sanos cuyos niveles incidentes predicen el desarrollo de la enfermedad renal crónica. Además, los resultados de estudios recientes en ratones alimentados con una dieta alta en grasas también sugieren que la dieta TMAO puede exacerbar la intolerancia a la glucosa, obstruir señalización de la insulina hepática y promover la inflamación del tejido adiposo[54].

El ámbito de aplicación de los procesos biológicos afectados tanto por TMAO como el proceso de producción de TMAO está comenzando a ser cada vez más apreciado, con múltiples enlaces recientemente reconocidos a trastornos cardiovasculares y metabólicos crónicos.

DISCUSIÓN

La relación que se establece entre los niveles de TMAO y aterosclerosis condujo a proponer un enlace entre los niveles de TMAO y el riesgo de ECV. Varios estudios han sugerido una posible relación entre los niveles plasmáticos de colina y las enfermedades cardiovasculares, mientras que otros estudios no han encontrado evidencia para considerarlo un factor pronóstico para ECV. Teniendo en cuenta los estudios contradictorios, ha sido de gran interés investigar el papel de los precursores de TMA frente a TMAO como predictor de riesgo para ECV.

Koeth et al. investigaron la relación entre los niveles plasmáticos de L-carnitina en ayunas con ECV y encontraron que la relación solo existía en los individuos con niveles plasmáticos de TMAO simultáneamente elevados. Del mismo modo, se ha encontrado que el aumento de los niveles de colina en plasma se asoció con un mayor riesgo a desarrollar un evento coronario adverso. Sin embargo, esta correlación existía solo ante la presencia de niveles elevados de TMAO. Estos resultados confirman el papel esencial de TMAO en la predicción de riesgo de ECV.

Los resultados de los estudios también refuerzan la conversión de aminas cuaternarias TMA-TMAO como un paso crítico en la patogénesis de esta enfermedad. Las aminas cuaternarias relevantes para esta vía dependiente de la microbiota intestinal incluyen colina, fosfatidilcolina y carnitina. Los alimentos tales como huevos, leche, hígado, carnes rojas, aves, mariscos y pescado son fuentes importantes de colina en la dieta, mientras que L-carnitina es abundante en las carnes rojas. Las dietas ricas en carnes rojas se han relacionado con enfermedades cardiovasculares debido a sus altas cantidades de coles-

terol y grasas saturadas. Sin embargo, la investigación ha explorado el vínculo entre la producción de TMAO y la ECV poniendo en gran relevancia el papel de la microbiota intestinal en la patogénesis. Siendo TMAO el principal metabolito responsable de la patogénesis de las ECV; por lo que no se espera que la simple eliminación de la colina y la L-carnitina de la dieta pueda reducir los riesgos. La colina y la carnitina son nutrientes esenciales, necesarios para muchos procesos fisiológicos, y por lo tanto, evitar tales precursores de la dieta no ha sido recomendado. Para mensurar su nivel de incidencia como riesgo cardiovascular se apuntó a determinar si la administración de suplementos de compuestos que contengan TMA se comportaban como cardioprotectores o proaterogénicos. Sin embargo, es muy conocido el efecto protector de la dieta mediterránea sobre el riesgo de trastornos cardiovasculares por lo que en diciembre de 2013, la UNESCO reconoció, durante su reunión en Bakú este patrón de dieta como un patrimonio cultural intangible de Italia, Portugal, España, Marruecos, Grecia, Chipre y Croacia. Esto apoyaría la importancia de una dieta de este estilo incluyendo legumbres, frutas, verduras y proteínas simples (pescado, carne blanca) para conservar la salud cardiovascular, reduciendo además las fuentes directas e indirectas de TMAO.

Además de la ingesta, los niveles de TMAO se pueden modular mediante la manipulación de la microbiótica intestinal. Para ello es necesario determinar qué tipos de bacterias están asociadas con la elevación de los niveles de TMAO y qué tipos específicos de bacterias se considerarían aterogénicas. La administración de medicamentos que disminuyen los niveles de TMAO es prometedora. Una vez determinada, podemos utilizar antibióticos de espectro estrecho como prevención de las enfermedades cardiovasculares. Podríamos concluir en consecuencia que tendríamos antibióticos con potencial antiaterosclerótico, ya que reducirían los niveles de TMAO y en consecuencia el tamaño de placa. Sin embargo, muchos ensayos clínicos con antibióticos para la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares terminaron en fracasos, por el hecho de que el uso de antibióticos a largo plazo si bien disminuyen eficazmente los niveles de TMAO, la administración prolongada genera otros problemas, como la tolerancia a las drogas y daño de distintos órganos. Además del tratamiento con antibióticos, varios otros métodos prometedores han sido diseñados. Más recientemente, una cepa de Archaea conocida como *Methanomassiliicoccus luminyensis* se encontró quepodría ser capaz de catabolizar TMA. En otro sentido los prebióticos, que son sustancias químicas que facilitan el crecimiento de ciertas bacterias y son beneficiosos para la salud, han sido usados para aumentar los niveles de TMA y TMAO en ratones; pero los efectos de las arqueas, probióticos y prebióticos sobre el sistema cardiovascular no han sido aún dilucidados. La modulación directa de los microbios del intestino a través del uso de antibióticos, probióticos, prebióticos y otras intervenciones representa un nuevo método de tratamiento con respecto a la gestión de las enfermedades cardiovasculares, debido a que los microbios del intestino son esenciales para la formación de TMAO. Se ha demostrado que el meldonium disminuye los niveles plasmáticos de TMAO aumentando su excreción urinaria y la inhibición de la conversión de TMA a TMAO por las bacterias. Sin embargo, el meldonium no afecta la admisión ni la conversión de la carnitina a TMAO. Aunque aún no queda claro si el tratamiento con el meldonium al reducir los niveles de TMAO, reduce el riesgo de ECV. Además de este, otros agentes que reducen los niveles de TMAO esperan ser descubiertos.

CONCLUSIÓN

La incidencia de la enfermedad aterosclerótica de la arteria coronaria ha ido aumentando y sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo a pesar de la considerable atención a los factores de riesgo tradicionales y el uso de tratamientos farmacológicos modernos, incluyendo la terapia con estatinas de alta potencia. Aunque se han hecho significativos progresos con respecto a los mecanismos subyacentes y al tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, estamos lejos de encontrar la total solución. Además de los factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular, la influencia ejercida por el metabolismo de los microbios intestinales en la patogénesis ha sido reconocida en los últimos años. Las observaciones recientes indican que el metabolismo intestinal puede representar un objetivo terapéutico prometedor con respecto a la gestión de las enfermedades cardiovasculares. La medición de los niveles de TMAO en poblaciones asintomáticas para identificar individuos con un riesgo cardiovascular elevado, así como vigilar los cambios en los niveles de TMAO para determinar la severidad de la enfermedad coronaria y la manipulación de la flora intestinal con el propósito de mejorar el riesgo cardiovascular de los pacientes, se prevé en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med.2006;3(11):e442.*
2. *Estrategia Nacional para la Prevención y Control de las Enfermedades Crónicas no Transmisibles 2009. Ministerio de Salud de la República Argentina. Disponible online (23/04/18): http://www.infoleg.gov.ar/basehome/actos_gobierno/actosdegobierno9-11-2009-1.htm*
3. *Koeth RA, Levison BS, Culley MK, Buffa J A, Wang Z, Gregory JC et al. γ-Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. Cell metabolism. 2014;20(5):799-912.*
4. *Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature.2011;472(7341),57-63.*
5. *Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, Shih DM, Meng Y, Gregory J et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. Cell metabolism.2013;17(1),49-60.*
6. *Bernstein AM, Sun Q, Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Willett WC et al. Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women. Circulation. 2010;122(9),876-883.*

7. *Wang Z, Tang WW, Buffa JA, Fu X, Britt EB, Koeth RA, et al. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. European Heart Journal.2014;35(14):904-10.*
8. *Freedman LS, Schatzkin A, Midthune D, Kipnis V. Dealing with dietary measurement error in nutritional cohort studies. J Natl Cancer Inst.2011;103(14):1086-92.*
9. *Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature.2012;489(7415):220-30.*
10. *Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Giglio MG et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature.2012;486(7402):207-14.*
11. *Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H, Goodman AL, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. Science. 2013; 341(6141):1237439.*
12. *Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. Nature. 2014;509(7500):357-60.*
13. *Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. Nature. 2012;489(7415):242-9.*
14. *Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes.2007;56(7):1761-72.*
15. *Taki K, Tsuruta Y, Niwa T. Indoxyl sulfate and atherosclerotic risk factors in hemodialysis patients. Am J Nephrol. 2007;27(1):30-5.*
16. *Meijers BK, Van Kerckhoven S, Verbeke K, Dehaen W, Vanrenterghem Y, Hoylaerts MF, et al. The uremic retention solute p-cresyl sulfate and markers of endothelial damage. Am J Kidney Dis. 2009;54(5):891-901.*
17. *Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. Nat Rev Immunol. 2013;13(11):790-801.*
18. *Collins SM. A role for the gut microbiota in IBS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11(8):497-505.*
19. *Dumas ME, Barton RH, Toye A, Cloarec O, Blancher C, Rothwell A, et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(33):12511-6.*
20. *Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006;444(7122):1027-31.*
21. *Vance DE, Vance JE. Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes. En: Vance DE, Vance JE. Phospholipidbiosynthesis in eukaryotes (2008, Cuarta edición, 214-444). San Diego: Editorial Elsevier.*
22. *Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovasculardisease. Nature. 2011;472(7341):57-63.*
23. *Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RS, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature. 2009;457(7228):480-4.*
24. *Ueland PM, Holm PI, Hustad. S. Betaine: a key modulator of one-carbon metabolism and homocysteine status. Clin Chem Lab Med. 2005;43(10):1069-75.*
25. *Lever M, Slow S. The clinical significance of betaine, an osmolyte with a key role in methyl group metabolism. Clin Biochem. 2010;43(9):732-44.*
26. *Schmitz MG, Renooij W. Phospholipids from rat, human, and canine gastric mucosa. Composition and metabolism of molecular classes of phosphatidylcholine. Gastroenterology. 1990;99(5):1292-6.*
27. *Wilson Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RS, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2013;368(17):1575-84.*
28. *Ussher JR, Lopaschuk GD. The malonyl CoA axis as a potential target for treating ischaemic heart disease. Cardiovasc Res 2008;79(2):259-68.*
29. *Ussher JR, Lopaschuk GD. Targeting malonyl CoA inhibition of mitochondrial fatty acid uptake as an approach to treat cardiac ischemia/reperfusion. Basic Res Cardiol 2009;104(2):203-10.*
30. *Muoio DM, Noland RC, Kovalik JP, et al. Muscle-specific deletion of carnitine acetyltransferase compromises glucose tolerance and metabolic flexibility. Cell Metab 2012;15(5):764-77.*
31. *Noland RC, Koves TR, Seiler SE, Lum H, Lust RM, Ilkayeva O, et Al. Carnitine insufficiency caused by aging and overnutrition compromises mitochondrial performance and metabolic control. J Biol Chem. 2009;284(34):22840-52.*
32. *DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2013;88(6):544-51.*
33. *Singh RB, Niaz MA, Agarwal P, Beegum R, Rastogi SS, Sachan DS. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of L-carnitine in suspected acute myocardial infarction. Postgrad Med J. 1996;72(843):45-50.*
34. *Fukami K, Yamagishi S, Sakai K, Kaida Y, Yokoro M, Ueda S, et al. Oral L-carnitine supplementation increases trimethylamine-N-oxidebut reduces markers of vascular injury in hemodialysis patients. J Cardiovasc Pharmacol. 2015;65(3):289-95.*
35. *Baker JR, Struempler A, Chaykin S. A comparative study of trimethylamine-N oxide biosynthesis. Biochim Biophys Acta. 1963;71:58-64.*
36. *Agustsson I, Strom AR. Biosynthesis and turnover of trimethylamine oxide in the teleost cod, Gadusmorhua. J Biol Chem. 1981;256(15):8045-9.*
37. *Svensson BG, Akesson B, Nilsson A, Paulsson K. Urinary excretion of methylamines in men with varying intake of fish from the Baltic sea. J Toxicol Environ Health. 1994;41(4):411-20.*
38. *Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L carnitine, a nutrient in redmeat, promotes atherosclerosis. Nat Med.2013;19(5):576-85.*
39. *Koeth RA, Levison BS, Culley MK, Buffa JA, Wang Z, Gregory JC, et al. γ-Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. Cell Metab. 2014;20(5):799-812.*
40. *Senthong V, Li XS, Hudec T, Coughlin J, Wu Y, Levison B, et al. Plasma trimethylamine N-oxide, a gut microbe–generated phosphatidylcholine metabolite, is associated with atherosclerotic burden. J Am Coll Cardiol. 2016;67(22):2620-8.*
41. *Senthong V, Wang Z, Li XS, Fan Y, Wu Y, Wilson Tang WH, et al. Intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide and 5-year mortality risk in stable coronary artery disease: the contributory role of intestinal microbiota in a COURAGE-like patient cohort. J Am Heart Assoc. 2016;5(6):e002816.*
42. *Kaysen GA, Johansen KL, Chertow GM, Dalrymple LS, Kornak J, Grimes B, et al. Associations of trimethylamine N-Oxide with nutritional and inflammatory biomarkers and cardiovascular outcomes in patients new to dialysis. J Ren Nutr. 2015;25(4):351-6.*
43. *Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, Shih DM, Meng Y, Gregory J, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. Cell Metab. 2013;17(1):49-60.*
44. *Fujieda M, Yamazaki H, Togashi M, Saito T, Kamataki T. Two novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the FMO3 gene in Japanese. Drug Metab Pharmacokinet. 2003;18(5):333-5.*
45. *Esposito T, Varriale B, D'Angelo R, Amato A, Sidoti A. Regulation of flavin-containing monooxygenase (FMO3) gene expression by steroids in mice and humans. Horm Mol Biol Clin Investig. 2014;20(3):99-109.*
46. *Krueger SK, Williams DE. Mammalian flavin-containing monooxygenases: structure/function, genetic polymorphisms and role in drug metabolism. Pharmacol Ther. 2005;106(3):357-87.*
47. *Romano KA, Vivas EI, Amador Noguez D, Rey FE. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. mBio. 2015;6(2):e02481.*
48. *Zhu Y, Jameson E, Crosatti M, Schäfer H, Rajakumar K, Bugg TD, et al. Carnitine metabolism to trimethylamine by an unusual Rieske-type oxygenase from human microbiota. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111:4268-73.*
49. *Stock J. Gut microbiota: an environmental risk factor for cardiovascular disease. Atherosclerosis.2013;229(2):440-2.*
50. *Brugere JF, Borrel G, Gaci N, Tottey W, O'Toole PW, Malpuech-Brugere C. Archaebiotics: proposed therapeutic use of archaea to prevent trimethylaminuria and cardiovascular disease. Gut Microbes. 2014;5(1):5-10.*
51. *Hartiala J, Bennett BJ, Tang WH, Wang Z, Stewart AF, Roberts R, et al. Comparative genome-wide association studies in mice and humans for trimethylamine N-oxide, a proatherogenic metabolite of choline and L-carnitine. Arterioscler Thromb-Vasc Biol. 2014;34(6):1307-13.*
52. *Kuka J, Liepinsh E, Makrecka-Kuka M, Liepins J, Cirule H, Gustina D, et al. Suppression of intestinal microbiota-dependent production of pro-atherogenic trimethylamine N-oxide by shifting L-carnitine microbial degradation. Life Sci.2014;117(2):84-92.*
53. *Wilson Tang WH, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen JE, Donahue LM, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. J Am Coll Cardiol. 2014;64(18):1908-14*
54. *Bell JD, Lee JA, Lee HA, Sadler PJ, Wilkie DR, Woodham RH. Nuclear magnetic resonance studies of blood plasma and urine from subjects with chronic renal failure: identification of trimethylamine-N-oxide. Biochim Biophys Acta. 1991;1096 (2):101-7.*

Línea Cardiología

RAFFO

Tu Corazón en buenas manos

Nabila® Nebivolol

LIPIFEN® Atorvastatina

NOSTER® AMLODIPINA \ VALSARTAN

NOSTER® D AMLODIPINA / VALSARTAN / HCTZ

Alpertan® Valsartan

Alpertan® D Valsartan - HCTZ

COLMIBE® atorvastatina / ezetimibe

Nabratín® Clopidogrel

ROSUFEN® ROSUVASTATINA

ZOLPLAT® CILOSTAZOL

RAFFO

Información Disponible Para Profesionales: Departamento Médico Raffo: Tel (011)4509-7100
Complejo Urbana 1 - Int. Cnel. Amaro Ávalos 2829 - 3º Piso (B1605 EBQ) Munro/Vte. López/Pcia. de Bs. As.
WWW.RAFFO.COM.AR

ESTADO ACTUAL DE LAS RESIDENCIAS DE CARDIOLOGÍA: RESULTADOS DE LA 5ª ENCUESTA NACIONAL DE RESIDENTES (ENARE V)

CURRENT STATUS OF CARDIOLOGY RESIDENCIES: RESULTS OF THE 5TH NATIONAL RESIDENTS' SURVEY (ENARE V)

IGNACIO M. CIGALINI, DARÍO B. IGOLNIKOF, SEBASTIÁN GARCÍA ZAMORA, LUCIANO N. FALLABRINO, NICOLÁS A. COLOMBO VIÑA, GABRIEL TISSERA, RENZO E. MELCHIORI, ERNESTO A. DURONTO, RICARDO M. IGLESIAS, HUGO O. GRANCELLI [1]

RESUMEN

Introducción. Debido a que existe gran disparidad entre las residencias médicas, el Consejo Argentino de Residentes de Cardiología ha desarrollado encuestas para conocer la realidad de sus miembros.
Objetivos. Presentar los resultados de la quinta encuesta sobre esta temática.
Material y métodos. Se realizó una encuesta cerrada y prefijada durante las 35ª Jornadas Interresidencias de Cardiología.
Resultados. Se incluyeron 390 participantes, de los cuales 54% eran varones, 54,2% pertenecían a instituciones privadas y 34,9% residían en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. La mediana de edad fue de 29 años.
El 32,1% de los residentes de primer año realizaba más de 8 guardias al mes, el 33,2% del total trabajaba más de 80 horas/semana y el 33,6% manifestó dormir menos de 35 horas/semana. Solo el 48,5% manifestó que siempre se encontraba supervisado para tomar decisiones sobre pacientes internados. Asimismo, el 65% de los participantes no tenía al menos una de las rotaciones básicas para un programa de formación en Cardiología.
El 5,8% tenía ingresos menores al salario vital y móvil, mientras que el 14,9% no recibía alimentación durante su jornada laboral, el 41,5% no tenía cobertura de salud y el 33,3% no tenía aseguradora de riesgo de trabajo.
El 90,8% de los residentes expresó que si pudiera volvería a elegir su especialidad, pero el 23,1% manifestó que no elegiría nuevamente su centro formador.
Conclusiones. Si bien el sistema de residencias es el mejor método para la formación de especialistas, es necesario implementar modificaciones urgentes a fin de mejorar las condiciones en que se desarrollan, tanto académicamente como desde el punto de vista laboral.

Palabras clave: internado y residencia; calidad de vida educación médica; Cardiología.

ABSTRACT

Background. Due to the great disparity between medical residencies, the Argentine Council of Cardiology Residents has developed surveys to know the reality of its members.
Objective. The aim of this survey was to present the results of the fifth survey on this topic.
Methods. A closed and pre-established survey was carried out during the 35th Inter-Residencies of Cardiology Conference.
Results. A total of 390 participants were included in the study. Median age was 29 years, 54% were male, 54.2% belonged to private institutions and 34.9% lived in the Autonomous City of Buenos Aires.
Thirty-two per cent of first-year residents performed more than 8 shifts per month, 33.2% worked more than 80 hours/week, and 33.6% reported sleeping less than 35 hours/week. Only 48.5% said they were supervised on decision making of hospitalized patients. Likewise, 65% of participants did not have at least one of the basic rotations for a training program in cardiology.
In 5.8% of cases they had lower incomes than the national minimum wage, while 14.9% did not receive meals during their workday, 41.5% had no health coverage and 33.3% had no labor risk insurance.
In 90.8% of cases, residents said that if they could they would choose their specialty again, but 23.1% said they would not choose their training center again.
Conclusions: Although the residency system is the best method for training specialists, it is necessary to implement urgent changes in order to improve the conditions in which they are developed, both academically and from the working point of view.

Keywords: internship and residency; quality of life; medical education; Cardiology.

REVISTA CONAREC 2018;34(143):38-43 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

"Aprender sin reflexionar es malgastar la energía".
Atribuido a Confucio (filósofo chino, 551 a.C.-479 a.C.).

El sistema de residencias médicas fue desarrollado e impulsado inicialmente por William Stewart Halsted y por el célebre William Osler en el Hospital "Johns Hopkins" de Baltimore, Estados Unidos, a finales del siglo XIX[1,2]. Desde sus inicios demandó que sus integrantes pasaran innumerables horas dentro de la institución a la que pertenecían, e incluso no era extraño que estos médicos "residieran" en ellas, lo cual propició que se acuñara el término "residentes"[3].

En la Argentina el sistema de residencias se inició a mediados del siglo pasado, más precisamente en 1944, cuando el doctor Tiburcio Padilla fundó la Cátedra de Semiología en el Hospital de Clínicas "José de San Martín", de la Universidad de Buenos Aires[4,5]. A partir de entonces este sistema se expandió a todo el país, llegando hasta nuestros días. Pero a pesar de su rol preponderante en la formación de especialistas, el sistema de residencias médicas no es la única forma de acceder a la posibilidad de anunciarse como especialista en el ámbito de la salud[4,6].

Por otra parte, casi desde los orígenes han existido disparidades en las actividades y la formación brindada por las distintas residencias. Esto llevó a que el Ministerio de Salud de la Nación impulsara en el año 2006 una resolución con el fin de regular la acreditación de las residencias médicas[7].

1. En representación del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC)

✉ ***Correspondencia:*** *Dr. Ignacio M. Cigalini, Consejo Argentino de Residentes de Cardiología. Azcuénaga 980, 1° piso. imcigalini@gmail.com*

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 14/06/2017 | **Aceptado:** 06/09/2017

Tabla 1. *Características basales de los residentes participantes de la encuesta.*

Características	n	(%)
Sexo masculino	210	53,90%
Edad mujeres*	176	28,8±2,3
Edad varones*	210	29,8±3,0
Estado civil: soltero/a	304	78%
Concurrentes/becarios	39	10,20%
Año de residencia£:		
- 1º€	28	7,20%
- 2º€	94	24,20%
- 3º€	120	30,90%
- 4º€	103	26,60%
Jefe de Residentes	26	6,70%
Instructor de Residentes	17	4,40%
Tiene hijo/s	38	9,70%
Vivienda:		
- vive con los padres	62	16%
- inquilino	251	64,40%
- propietario	59	15,20%

**: 4 participantes no informaron su sexo.*
£: 2 participantes no informaron su año en la residencia.
€: Se consideraron residentes, concurrentes y becarios en forma conjunta.

Tabla 2. *Distribución de los participantes de la encuesta, de acuerdo con la provincia en la cual residen.*

Provincia	Participantes (%)
Catamarca	0,27
Santa Cruz	0,27
Chaco	0,27
Misiones	0,27
Santiago del Estero	0,27
Jujuy	0,54
La Rioja	0,54
Río Negro	0,82
Salta	1,09
Formosa	1,63
Entre Ríos	1,91
Corrientes	2,45
San Juan	2,72
Tucumán	4,36
Córdoba	8,45
Mendoza	9,55
Buenos Aires	13,9
Santa Fe	15,81
Ciudad Autónoma de Buenos Aires	34,88

En sintonía con esto en marzo de 2015 se dio a conocer el "Marco de Referencia para la Formación en Residencias Médicas, Especialidad Cardiología", documento elaborado por autoridades de ámbitos variados, entre los que se contó con miembros de diversos ministerios, la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), la Federación Argentina de Cardiología (FAC) y varias universidades del país[8].

Desde 1991 el Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC) ha llevado adelante encuestas para conocer la realidad de sus miembros, y se completó la cuarta edición de esta encuesta en 2010[9-11]. Así, nos propusimos indagar nuevamente la realidad de las condiciones personales, académicas y laborales de los residentes de Cardiología del país[8].

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una encuesta cerrada y prefijada, voluntaria y anónima (Apéndice I: Encuesta) en el marco de las 35ª Jornadas Interresidencias de Cardiología desarrolladas en la ciudad de Mendoza del 26 al 28 de noviembre de 2015. La encuesta fue entregada a los asistentes en el momento de su inscripción a la reunión, y se otorgó como plazo máximo para devolverla completa al final de la última actividad académica del día 27.

Se incluyeron residentes, concurrentes, becarios, jefes de residentes e instructores pertenecientes a toda residencia del país.

Se excluyeron del estudio los ex residentes que asistían a las Jornadas en carácter de médicos de planta, *staff* o *fellow*, o cualquier otra figura no contemplada dentro de los criterios de inclusión, independientemente de que continuaran en período de formación.

VARIABLES ANALIZADAS

Se abordaron 4 ejes temáticos principales para el análisis:

- Datos demográficos
- Formación académica y asistencial
- Condiciones laborales
- Reflexiones personales

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se describieron la frecuencia y la distribución de las variables con media y desvío estándar, o mediana y rango intercuartilos (RIC), según su distribución. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y se analizaron por el método de chi cuadrado o mediante el *test* exacto de Fisher, según la frecuencia relativa de los valores esperados. Las variables numéricas se analizaron con el *test* t de Student o con el método de suma de rangos de Wilcoxon de acuerdo con su distribución.

En todos los casos se consideró la significación estadística asumiendo un error alfa del 5%. Se empleó para el análisis el programa STATA versión 13.0.

RESULTADOS

Se obtuvieron datos de 390 residentes de Cardiología, que representan el 96,8% de los asistentes a las Jornadas. La mediana de edad de los participantes fue de 29 años (RIC: 27-31,5), y el 54% eran varones. En la **Tabla 1** se resumen las restantes características de los encuestados.

El 34,9% de los asistentes realizaba su formación en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el 15,8% en la provincia de Santa Fe **(Tabla 2).**

FORMACIÓN ACADÉMICA Y ASISTENCIAL.

Conformación del servicio y nivel de complejidad

El 54,2% de los encuestados realizaba la residencia en centros privados; entre las residencias en servicios públicos, 46,9% eran centros provinciales, 38,4% municipales y el restante 14,7% eran hospitales nacionales. En su mayoría se trataba de centros de alta complejidad, ya que 86% contaba con sala de hemodinamia y 88% con servicio de cirugía cardiovascular **(Tabla 2).** El 3,8% de los centros no contaba

con ninguno de estos servicios. Asimismo, 32% no contaba con tomografía ni resonancia cardíaca y hasta un 10,4% no disponía de ecocardiograma de estrés ni medicina nuclear.
Respecto a la estructura jerárquica de las residencias, 91,8% de los encuestados refirió contar con jefe de residentes en su centro, y 62,6% disponía de un instructor de residentes; pero un 3,5% no contaban con ninguna de estas figuras formadoras.

Actividad académica

El 93,9% de los residentes refirió que en su centro se llevaba a cabo recorrida de sala con médicos de planta, mientras que 78,9% expresó que realizaban ateneos bibliográficos y solo 23,9%, ateneos de error. Un 3,1% de los participantes expresó no tener ninguna actividad académica diaria en su residencia.
Por otra parte, 8,6% de los residentes manifestó no tener rotación por clínica médica y 9,6% expresó haber rotado menos de 6 meses; solo 58% completó un año de rotación por esa especialidad.

Actividad asistencial formativa

El 32,1% de los residentes de primer año realizaba más de 8 guardias al mes y, en algunos casos, llegó a completar 11 guardias obligatorias para su sistema formativo. Asimismo, observamos que la mediana de guardias disminuyó con el transcurso de los años; fue de 8, 7,5, 6 y 4 para 1°, 2°, 3° y 4° años, respectivamente ($p < 0,001$).
Durante la guardia, el 36% de los residentes refirió no tener la posibilidad de consulta con un médico de planta en forma activa o presencial; la responsabilidad de tomar decisiones médicas en cuadros agudos en residentes de 3° y 4° años (35,9%), jefes de residentes o instructor (35,1%) e, incluso, en residentes de 2° año (2,3%).
El 21,7% de los residentes no realizaba atención de pacientes ambulatorios en consultorio externo en ningún momento de su residencia. Entre los que sí realizaban consultorio el 13,6% lo hacía en conjunto con un médico del *staff*, 45,4% se encontraba solo pero tenía posibilidad de consultar antes de tomar decisiones asistenciales, y 19,3% de los residentes no contaba con posibilidad de consulta o supervisión de ningún tipo en su centro.
Respecto a la toma de decisiones asistenciales en la atención de pacientes internados, solo el 48,5% de los residentes refirió que siempre se encontraba supervisado por algún médico de planta, mientras que 9,6% dijo que era supervisado con "poca frecuencia" e, incluso, 1,7% manifestó no ser supervisado nunca.
Un 65% de los médicos en formación relevados en este trabajo no cumplía con al menos una de las rotaciones establecidas como básicas para un programa de formación en Cardiología de acuerdo con el Convenio Marco, principalmente a expensas de Cardiología pediátrica (47,3%) y técnicas de imagen como medicina nuclear (16,5%). Asimismo, el 57,4% de los participantes manifestó no observar estudios de resonancia cardíaca durante su formación, y 36,2% expresó no contar con ecocardiograma de estrés durante sus rotaciones.

Investigación

El 67,9% de los centros analizados realizaba publicaciones en revistas científicas, en su mayoría en la Revista CONAREC (77,7%) aunque un 46% también refirió hacerlo en otros sitios. Además, 85,4% de los centros evaluados participaba en presentaciones en jornadas o congresos.
El 68,5% de los centros formadores llevaba a cabo proyectos de investigación, en su mayoría propios (92,5%) y, en menor medida multicéntricos (59,9%), o generados por la industria farmacéutica (40,5%).

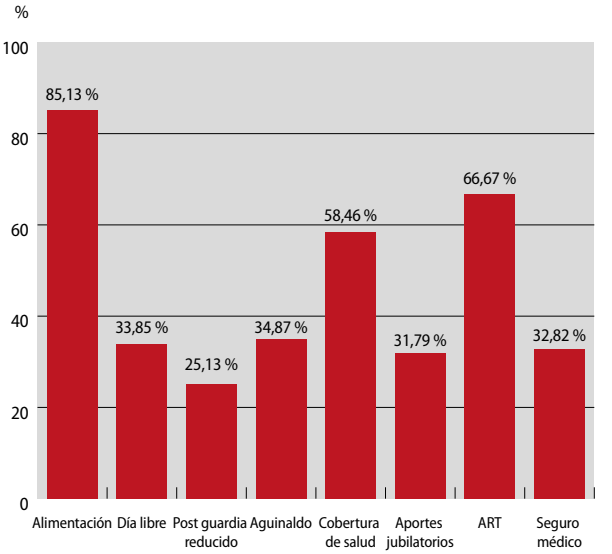


Figura 1. *Condiciones laborales de los residentes evaluados. *Se consideró aquí "Día libre" dentro de la semana laboral (lunes a viernes), y no posterior a una guardia; esto último fue encuadrado en la figura "Post guardia reducido".* ***ART:*** *Aseguradora de Riesgos del Trabajo.*

Programa de residencia

El 79,1% de los residentes manifestó que su centro tenía un programa de residencias, mientras que 6,8% admitió desconocerlo. Empero, solamente 58,4% de los participantes admitió conocerlo; además, un 49,7% expresó que ese programa se cumplía solo parcialmente, mientras que 10,9% refirió que no se cumplía.
Respecto a la formación académica, 36,5% de los residentes expresó que no realizaba un curso superior o carrera universitaria en forma simultánea con la residencia, y un 4,9% hacía un curso no universitario. Entre los que asistían a un curso, 18,1% refirió que su centro se hacía cargo de los gastos del mismo, y un 5,4% expresó que era solventado parcialmente por la institución.

Condiciones laborales

Del total de residentes, 91,6% manifestó recibir alguna remuneración por su trabajo; 57,6% tenía una beca, 22,9% se encontraban en relación de dependencia, 10,6% tenía algún otro tipo de relación contractual, y 8,9% expresó no tener ninguna relación de esta índole.
En cuanto a la remuneración, 5,8% de los participantes refirió que sus ingresos eran menores que el salario vital y móvil estipulado para el mes y año en que se realizó la encuesta ($5.558 en noviembre de 2015). Asimismo, 31,1% percibía menos de $10.000 por mes. El 14,9% de los residentes no recibía alimentación por parte de la institución durante la jornada laboral, 41,5% no tenía cobertura de salud y 33,3% no tenía aseguradora de riesgo de trabajo **(Figura 1).**

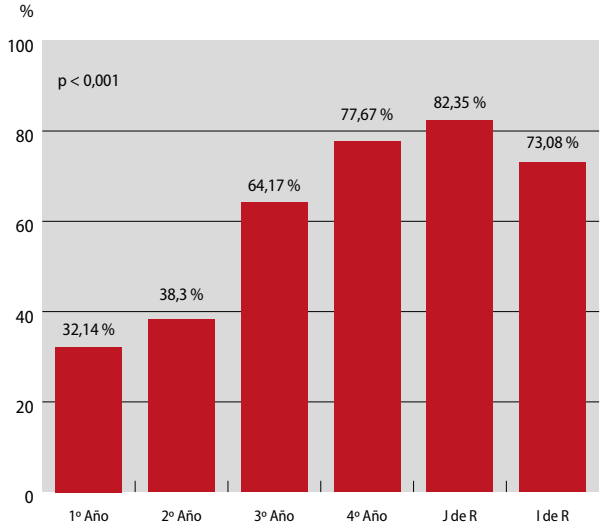


Figura 2. *Realización de trabajo ajeno a la institución formadora, de acuerdo con el año de Residencia.*

Al mismo tiempo, 36,6% de los residentes expresó que trabajaba entre 61 y 79 horas por semana, y 33,2% lo hacía más de 80 horas; es decir que globalmente 69,8% de los participantes trabajaba más de 60 horas semanales. En lo que respecta a las horas de descanso semanal, 53,3% manifestó que dormía entre 35 y 45 horas, mientras que 33,6% dormía menos de 35 horas semanales. Esto implica que globalmente 86,9% de los residentes dormía menos de 45 horas en la semana.

Relacionado con lo expuesto, 60,5% de los participantes expresó realizar trabajos ajenos a la residencia, hecho más frecuente a medida que avanzaban en la residencia. Asimismo, más de la tercera parte de los residentes de primero y segundo años expresó que trabajaban fuera de su sistema de formación **(Figura 2).**

Reflexiones personales de los encuestados

En lo que respecta a la formación académica y capacitación obtenidas en la residencia, el 86,2% de los participantes manifestó encontrarse conforme o muy conforme; en cambio, 44% manifestó estar poco conforme o disconforme con las condiciones laborales que se les brindaba.

Así, 90,3% de los residentes expresó que si pudiera volvería a elegir la carrera, y 90,8% volvería a elegir su especialidad. Sin embargo, 23,1% de los participantes refirió que de poder volver a optar, no elegiría nuevamente su centro formador.

DISCUSIÓN

Si bien el CONAREC fue fundado oficialmente en el año 1983, la primera reunión interresidencias de Cardiología –que daría origen luego al Consejo– fue llevada a cabo en 1980 en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Ya desde aquel entonces se discutió en ese encuentro no solo aspectos científicos, sino también cuestiones formativas y del funcionamiento de las residencias[5]. Así, se marcaría desde los inicios el perfil de nuestra asociación, decidida a trabajar incansablemente por la mejora de las residencias y los residentes de la Argentina.

Esta quinta edición de la Encuesta Nacional de Residentes (ENARE V) ha sido superadora en varios aspectos: en lo que respecta a dimensiones; ha sido la segunda encuesta de realidad de residencias más grande realizada hasta el momento, se encuestó casi 30% más de residentes que en el período 2009-10[11]. Otro punto destacable es la inclusión de más residentes del interior del país: en ENARE IV, 52% de los participantes fueron de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), comparado con algo menos de 35% en esta edición. Al mismo tiempo, casi 11% de los participantes eran jefes de residentes e instructores, que no estaban incluidos en la edición previa. Consideramos esto una fortaleza, porque amplía la opinión entre individuos con mayor grado de formación, y posibilidades de conocer otros centros formadores. Empero, y como consecuencia de lo expresado, nuestra encuesta incluyó menor proporción de residentes de primero y segundo años que en 2009-10, pero con mayor participación de residentes avanzados.

Otro punto destacable es que ENARE V incluyó, casi en partes iguales, centros privados y públicos; significó en consecuencia, que los datos obtenidos fuesen más representativos. A pesar de un ligero aumento en la disponibilidad de tomografía y resonancia cardíaca, no observamos diferencias sustanciales entre las características de los centros en ambas encuestas. Llamativamente, a pesar de una mayor proporción de centros públicos, y del conocimiento del ENARE IV, en este relevamiento se han repetido muchos resultados. Al igual que 6 años atrás, a más del 40% de los residentes no se les brinda una cobertura en salud en su residencia, un porcentaje similar no cuenta con aseguradora de riesgo de trabajo y casi un 15% no percibe alimentación durante su jornada laboral, a pesar de su duración, y estar regulado en el convenio colectivo de trabajo. (12) Asimismo, uno de cada tres residentes de cardiología duerme menos de 35 horas a la semana, que equivale a dormir menos de 5 horas diarias. Entretanto, la misma proporción de médicos en formación trabaja más de 80 horas semanales, ambas cifras idénticas a lo relevado en el período 2009-10. Esta ausencia de mejoría en las condiciones globales de trabajo podría atribuirse, al menos parcialmente, a que no han existido políticas explícitas y continuas para concretar cambios en la materia.

La elaboración del convenio Marco[8] constituye, a nuestro entender, un claro avance para mejorar el funcionamiento de las residencias de Cardiología, tanto en los aspectos formativos y académicos como en las condiciones laborales de los residentes. Sin embargo, como lo muestran los resultados de esta encuesta, resulta imprescindible establecer estructuras y mecanismos que permitan la regulación y el control efectivo de las residencias en el país. De no concretarse, se perpetuarán determinadas condiciones en el tiempo, a pesar de reconocer sus falencias, como ha venido sucediendo desde hace años con las encuestas previas acerca de la realidad de los residentes.

Como limitaciones de nuestra encuesta debemos señalar que el relevamiento fue realizado en el contexto de las Jornadas

Tabla 3. *Características del centro de residencia.*

Características	n	%	Como R. ext.
N° de residentes por año (RIC)	3,1±1,7	–	–
N° de camas de unidad coronaria (RIC)	11,3±6,9	–	–
Internación en sala general	364	92,60%	0,26%
Hemodinamia	333	85,40%	7%
Hemodinamia 24/7*	278	71,30%	–
Cirugía cardiovascular	342	87,70%	3,40%
Electrofisiología no invasiva	370	94,90%	1,30%
Electrofisiología invasiva	300	76,90%	5,70%
Ecocardiografía	387	99,20%	–
Ecocardiografía disponibles 24 h	257	65,90%	–
Ecocardiograma transesofágico	319	81,80%	2,30%
Ecocardiograma de estrés	231	59,20%	4,10%
Ergometría	384	98,50%	–
Medicina nuclear	274	70,30%	12,70%
Tomografía cardíaca	212	54,40%	8%
Resonancia cardíaca	119	30,50%	11,90%
Cardiología pediátrica	132	33,90%	18,60%
Trasplante cardíaco	92	23,60%	3,10%

R. ext: *rotación externa (entendida como la prevista dentro del programa de la residencia).*
RIC: *rango intercuartilo.* ****:*** *Servicio de hemodinamia disponible para realizar angioplastia primaria las 24 horas del día, los 7 días de la semana.*

Interresidencias del Consejo; de esta manera, si bien es una de las encuestas con mayor número de participantes de la historia, representa una subpoblación del total de residentes del país. Si bien el número de residentes que participaron es elevado, representa aproximadamente solo el 30% del total de formandos del país. Así, al no ser un muestreo aleatorio, y realizado en el marco de una actividad no obligatoria, resulta imposible extrapolar con plena certeza los hallazgos. Incluso más, es dable suponer que las condiciones reales de muchos residentes del país sean aún peores que las reflejadas en nuestro trabajo. Algo similar ocurre con los concurrentes y becarios: si bien en nuestro estudio representan una fracción pequeña de la muestra, es de público conocimiento que en muchos centros o regiones es la modalidad predominante de médicos en formación. Si bien sus condiciones laborales/contractuales difieren respecto a las de los residentes, estos profesionales tienen la misma capacidad para participar de nuestro Consejo, y al final de su formación pueden acceder al mismo certificado de especialista que sus pares residentes, y por tanto, fueron incluidos en nuestro trabajo.

Otro punto importante es que debido al diseño de este estudio no nos fue posible establecer el motivo por el cual algunos residentes rehusaron responder la encuesta. Pese a ser un número bajo (3,2% de los asistentes a las Jornadas) supone una limitación potencial.

Como hemos expresado, observando el promedio de camas de Unidad Coronaria y la procedencia de los participantes, es dable suponer que exista cierto sesgo hacia la participación de residentes de centros de mayores dimensiones.

Por todo lo expuesto puede suponerse que, lamentablemente, al menos en algunas regiones la situación podría ser aún peor que la reflejada en la presente.

CONCLUSIONES

El sistema de residencias médicas es el mejor régimen para la formación de especialistas en las distintas ramas del saber. Sin embargo, las condiciones generales en que se desempeñan los residentes de Cardiología del país distan de ser las ideales. Entre las principales falencias destacan la falta de rotaciones obligatorias, jornadas laborales excesivamente extensas sin un adecuado descanso posterior, y la falta de actividades académicas formativas.

Es preocupante, además, la falta de supervisión asistencial de los médicos formadores, tanto en consultorios como en sala de internación y en la guardia, ya que dejan la responsabilidad de la seguridad del paciente a médicos en formación, con las posibles implicancias médico-legales de esa conducta.

Asimismo, un número no menor de residentes percibe remuneraciones mensuales muy por debajo de lo que correspondería por dedicarse únicamente a su formación, lo cual les obliga a trabajar por fuera de la residencia. De esta manera se ha perdido la concepción inicial de dedicación exclusiva, a fin de alcanzar una capacitación de excelencia en un lapso relativamente breve.

Desde el CONAREC consideramos la imperiosa necesidad de propugnar una formación completa y homogénea en todo el país, que garantice condiciones dignas de trabajo que permitan desarrollar especialistas de alta calidad en cardiología.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses. (Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la participación desinteresada de los residentes que contestaron esta encuesta con el fin de demostrar una vez más cuál es la realidad que nos toca transitar durante nuestra formación.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Kerr B, O'Leary JP. The training of the surgeon: Dr. Halsted's greatest legacy. Am Surg. 1999;65(11):1101-2.*
2. *Rankin JS. William Stewart Halsted: a lecture by Dr. Peter D. Olch. Ann Surg. 2006;243(3):418-25.*

3. *Rosenbaum L, Lamas D. Residents' duty hours – toward an empirical narrative. N Engl J Med. 2012;367(21):2044-9.*
4. *Tauro N. La educación superior en salud: un abordaje desde los marcos normativos. (2015) 1ª Edición, Buenos Aires. Editorial: Del hospital Ediciones.*
5. *García Zamora S. CONAREC y las residencias, mucho más que una simple asociación. Revista Conarec. En prensa.*
6. *Ley 23.873: Ejercicio de la medicina, odontología y actividades de colaboración. Poder Legislativo Nacional. Año 1990.*
7. *Resolución 450/2006: Sistema Nacional de Acreditación de Residencias del Equipo de Salud. Criterios básicos. Integrantes del sistema. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Año 2006.*
8. *Marco de Referencia para la Formación en Residencias Médicas, Especialidad Cardiología. Subsecretaría de Políticas, Regulación y Fiscalización; Secretaría de Políticas e Institutos. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Año 2015. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/residencias/index.php/la-acreditacion/documentos-marco-de-referencia-de-especialidades.*
9. *Vallejos JA. Estructura de las Residencias de Cardiología: resultados de una encuesta nacional. Revista Conarec. 1994;10:49-54.*
10. *Carballido R, Ayala Paredes F, Amarilla A, Salazar C, Masoli O, Iglesias R. Estado actual de las residencias de cardiología. Encuesta Nacional de Residentes 1997. Rev Argent Cardiol. 1998;66(3):269-76.*
11. *Pieroni P, Allín J, Lowenstein D, Pérez G, Guardiani F, Mettini S, et al. Estado actual de las Residencias en Cardiología. Encuesta Nacional de Residentes 2009-2010. Rev Argent Cardiol. 2011;79(2):167-78.*
12. *Convenio colectivo de trabajo del Ministerio de Trabajo, Empleo y Seguridad Social, la Asociación de Médicos de la Actividad Privada (A.M.A.P.) y la Asociación de Clínicas, Sanatorios y Hospitales Privados de la República Argentina (A.D.E.C.R.A.) de acuerdo a la Ley N° 14.250 y Ley N° 20.744.*
13. *Cigallini IM, Igolnikof DB, García-Zamora S, Fallabrino L, Tissera G, Melchiori R, et al. Estado actual de las residencias de Cardiología: resultados de la 5ª Encuesta Nacional de Residentes (ENARE V). Rev Argent Cardiol. 2017; 85(5):415-427.*

ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA, EVALUACIÓN DE UN GRUPO PACIENTES EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

AORTIC VALVE STENOSIS, EVALUATION OF A GROUP OF PATIENTS IN A REFERENCE HOSPITAL OF THE PROVINCE OF BUENOS AIRES

M. AGUSTINA VAYO[1], LEANDRO RUIZ[1], NICOLÁS DEL RÍO[1], KAREN CUELLO[1], LEANDRO GERONÉS[2], AGUSTÍN HAUQUI[3], MARCELO PORTIS[4], ROBERTO MARELLI[5]

RESUMEN

Introducción. La estenosis valvular aórtica (EVA) es la enfermedad valvular más común referida para tratamiento quirúrgico. La prevalencia global aumenta con la edad y en el sexo masculino, aumentando la mortalidad en pacientes sintomáticos.

Objetivo. Efectuar un relevamiento epidemiológico de pacientes portadores de estenosis valvular aórtica de grado severo.

Materiales y métodos. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica valvular. Se analizaron variables clínicas, ecocardiográficas y diferentes opciones terapéuticas.

Resultados. Fueron evaluados 96 pacientes (p) con una edad promedio de 59 años, 83% eran hombres, 60% presentaban hipertensión arterial, 53% eran tabaquistas, 23,5% eran diabéticos, 32% eran dislipémicos y 12,5% presentaban disfunción renal. Un 30% de los p presentaron enfermedad coronaria. El 79% era de etiología esclerodegenerativa. El 54% de los pacientes presentó ángor, 85% disnea, 20% síncope, con un tiempo de evolución de 16 meses desde el inicio de los síntomas. Sólo el 12,5% presentaba un electrocardiograma normal. Las características ecocardiográficas fueron: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) 59% (DE: ±14%). El promedio del área valvular fue de 0,68 cm2 (DE: ±0,21), con un gradiente medio de 60 mmHg (DE: ±19) y una velocidad pico de 4.64 m/seg (DE: ±0,86). Se observó la presencia de insuficiencia aórtica en el 67% de los casos, insuficiencia mitral en el 40% e insuficiencia tricuspídea en el 19%. La resolución quirúrgica se realizó en 81 p (85%): reemplazo valvular aórtico (RVA) en 50 p (62%), RVA más cirugía de revascularización miocárdica (CRM) en 22 p (27%), RVA más reemplazo de aorta ascendente en 7 p (8,6%) y RVA con reemplazo de aorta ascendente más CRM en 1 p (1,2%), practicándose doble reemplazo valvular (aórtico y mitral) en 3 p (3,6%). Se presentaron complicaciones posquirúrgicas en un 20,2% de los p, siendo la más frecuente la fibrilación auricular (10%). La mortalidad a 30 días fue del 12,5%.

Conclusiones. Nuestro estudio presentó mayor prevalencia del sexo masculino, con una etiología predominantemente esclerodegenerativa donde la disnea fue el síntoma más frecuente. Un tercio de los pacientes presentaron enfermedad coronaria asociada. Se optó por la resolución quirúrgica en un 85% de los casos.

Palabras clave: estenosis de la válvula aórtica; enfermedades de las válvulas cardíacas; prótesis valvulares cardíacas.

ABSTRACT

Introduction. Aortic valve stenosis (AVS) is the most common valvular heart disease referred for surgical treatment. Overall prevalence increases with age and it is higher in males, increasing mortality in symptomatic patients.

Objective. To carry out an epidemiological survey of patients with severe aortic valve stenosis.

Materials and Methods. We included patients with diagnosis of aortic valve stenosis. Clinical, echocardiographic, and different therapeutic options were analyzed.

Results: A total of 96 patients (pts) with a mean age of 59 years, 83% were men, 60% had hypertension, 53% were smokers, 23.5% were diabetic, 32% dyslipidemic and 12.5% had renal dysfunction. Thirty percent of the patients had coronary artery disease. 79% were of sclerodegenerative etiology. 54% of the patients had anorexia, 85% dyspnea, 20% syncope, with an evolution time of 16 months from the onset of symptoms. Only 12.5% had a normal electrocardiogram. The echocardiographic characteristics were: left ventricular ejection fraction (LVEF) 59% (SD: ± 14%). The mean valvular area was 0.68 cm2 (SD: ± 0.21) with an average gradient of 60 mmHg (SD ± 19), and a peak velocity of 4.64 m/sec (SD: ± 0.86). The presence of aortic insufficiency was observed in 67%, mitral insufficiency 40%, and tricuspid insufficiency 19%. The surgical solution was performed in 81 pts (85%): aortic valve replacement (AVR) in 50 pts (62%); AVR and myocardial revascularization surgery (CABG) in 22 pts (27%); AVR and ascending aorta replacement in 7 pts (8.6%); AVR, CABG and ascending aorta replacement in 1 pt (1.2%); double valve replacement (aortic and mitral) in 3 pts (3.6%). Postoperative complications occurred in 20.2% of the patients, with atrial fibrillation being the most common (10%). The 30-day mortality rate was 12.5%.

Conclusions. Our study showed a greater prevalence of males with a predominantly sclerodegenerative etiology, dyspnea was the most frequent symptom. One third of the patients had associated coronary disease. Surgical solution was chosen in 85% of the cases.

Keywords: aortic valve stenosis, heart valve diseases, heart valve prosthesis.

REVISTA CONAREC 2018;34(143):44-48 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

1. Residente de Cardiología.
2. Médico staff del Servicio de Ecocardiografía.
3. Médico staff del Servicio de Hemodinamia.
4. Jefe de la Sala de Cardiología.
5. Jefe del Servicio de Cardiología

Hospital San Juan de Dios, La Plata, Argentina

✉ ***Correspondencia:*** *Dra. María Agustina Vayo. Calle 14 1140. CP 1900. La Plata. agus.vayo@hotmail.com*

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 17/02/2017 | **Aceptado:** 01/08/2017

INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica es una obstrucción al vaciado del ventrículo izquierdo que ocasiona un aumento de presión intraventricular[1]. Se ha convertido en el tipo más frecuente de valvulopatía en Europa y América del Norte. Es una enfermedad lentamente progresiva y característica de la edad avanzada[2,3]. La forma más común es la obstrucción valvular. Sin embargo, existen también la estenosis aórtica subvalvular y supravalvular[3]. Se presenta principalmente como etiología esclerocalcificada en adultos de edad avanzada (2-7% en la población mayor de 65 años)[2], pudiendo ser secundaria a la calcificación de una válvula congénitamente normal o anormal (bicúspide)[3].

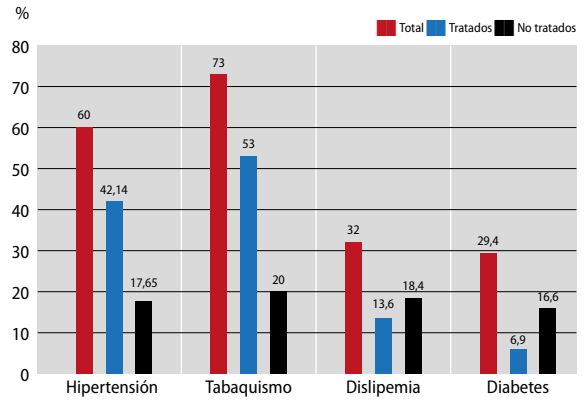


Figura 1. Factores de riesgo para estenosis valvular aórtica.

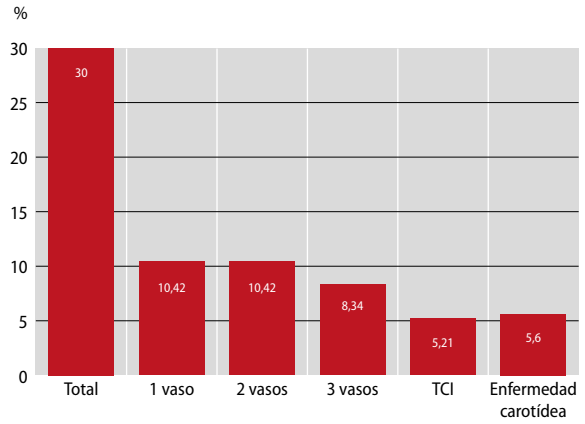


*Figura 2. Enfermedad coronaria y carotídea asociada. **TCI:** tronco coronario izquierdo.*

Los estudios epidemiológicos han identificado que el tabaquismo, la hipertensión arterial (HTA), niveles elevados de colesterol, lipoproteína lipasa A, el sexo masculino, la diabetes (DBT) y la insuficiencia renal son factores de riesgo para la enfermedad vascular[3].

Presenta habitualmente un largo período de tiempo asintomático[3].

Las manifestaciones clínicas principales de la estenosis valvular aórtica (EVA) comienzan con más frecuencia entre los 50 y 60 años de edad, las cuales son el angor, el síncope, la disnea de esfuerzo y la insuficiencia cardíaca[3-5].

El angor se encuentra en el 66% de los pacientes portadores de EVA severa, la mitad asociado a enfermedad coronaria significativa. El síncope se produce con frecuencia durante el esfuerzo como consecuencia de la vasodilatación sistémica y del gasto cardíaco fijo propio de la enfermedad, en algunas ocasiones puede aparecer en reposo en caso de taquiarritmias o bloqueos auriculoventriculares. La disnea aparece frecuentemente en esfuerzo con ortopnea, disnea paroxística nocturna y episodios de edema agudo de pulmón que reflejan distinto grado de hipertensión pulmonar venosa[1,4], presente en el 60% de los pacientes[6].

Con independencia de la patogénesis, la enfermedad no afecta solo las valvas aórticas, sino que con frecuencia se asocia a patología no valvular, principalmente dilatación de la aorta torácica[3].

La ecocardiografía es la herramienta diagnóstica clave. Sirve para confirmar la EVA, evaluar el grado de calcificación valvular, la función del ventrículo izquierdo (VI) y el grosor de su pared, detectar otras afecciones asociadas en válvulas o en la aorta, y proporcionar tanto información pronóstica, como el grado de severidad[2,5].

Las recomendaciones conjuntas realizadas por las sociedades europea y estadounidense de ecocardiografía determinan valores de referencia para la EVA severa: área valvular menor a 1 cm^2, gradiente medio mayor a 40 mmHg y velocidad máxima de flujo mayor a 4 m/s [2,3].

El recambio valvular precoz está muy recomendado en pacientes con EVA grave sintomáticos, como también cuando existe deterioro de la fracción de eyección (menor al 50%), en sintomáticos para prueba ergométrica graduada (angor, síncope y disnea) y para aquellos portadores de EVA severa asintomáticos pero que requieren cirugía por otra patología cardíaca (indicaciones I B/C). El tratamiento quirúrgico de los pacientes con riesgo quirúrgico alto se ha modificado con la introducción del implante valvular aórtico transcateter (TAVI)[6].

Cuando se analiza la sobrevida a largo plazo en términos de qué tipo de sustituto se utilizó, no parece haber diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo la tasa de complicaciones y la morbilidad son mayores en pacientes que reciben una válvula mecánica[1,3].

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de EVA internados en el Servicio de Cardiología del Hospital San Juan de Dios de la ciudad de La Plata (provincia de Buenos Aires, Argentina), desde enero del año 2008 a diciembre del año 2015.

Se analizaron variables clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y diferentes opciones terapéuticas. Estas se registraron en una hoja del programa Microsoft Excel.

DEFINICIONES

- **Enfermedad coronaria:** lesión en una arteria coronaria epicárdica mayor al 50% (por encontrarse asociado a una valvulopatía).
- **Hipertensión arterial:** aumento de la cifra de tensión arterial mayor a 140/90 mmHg (Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial).
- **Dislipidemia:** situación clínica en que existen concentraciones anormales de colesterol total (mayor a 200 mg/dl), colesterol de baja densidad (190 mg/dl o mayor) y/o triglicéridos (mayor a 150 mg/dl).
- **Tabaquista:** la Organización Mundial de la Salud (OMS) define fumador a todo individuo que fume a diario durante el último mes, al menos un cigarrillo.
- **Extabaquistas:** paciente que no fuma por un período mayor a seis meses.
- **Diabetes:** Nivel de glucosa en sangre en ayuno mayor a 126 mg/dl (7,0 mmol/l) en dos determinaciones diferentes. Hemoglobina glicosilada en ayuno con un valor de 6.5% o más alto. Prueba tolerancia oral a la glucosa positiva si el nivel de glucosa es superior a 200 mg/dl (11,1 mmol/l) luego de 2 horas de tomar una bebida azucarada

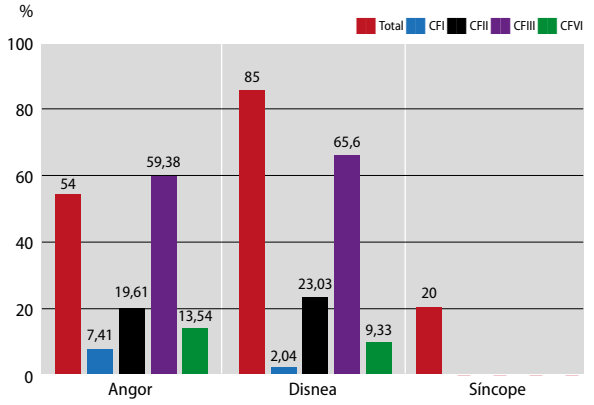


*Figura 3. Síntomas referidos por los pacientes. **CF:** clase funcional.*

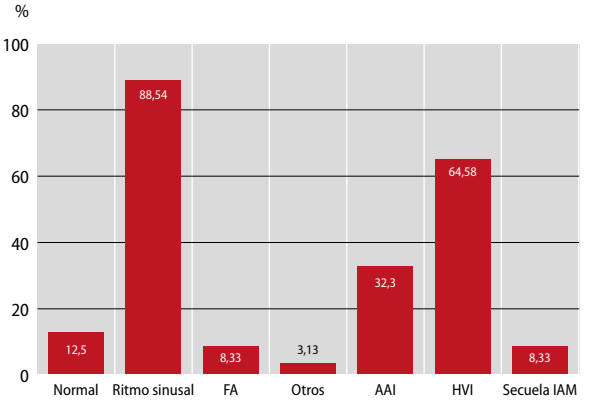


*Figura 4. Hallazgos en el electrocardiograma. **FA:** fibrilación auricular. **AAI:** agrandamiento auricular izquierdo. **HVI:** hipertrofia ventricular izquierda. **IAM:** infarto agudo de miocardio.*

- **Insuficiencia renal crónica preoperatoria:** Valores de urea plasmática mayor a 0,60 mg% y de creatinina plasmática > 1,60 mg% de curso crónico. Con tratamiento dialítico o no.
- **Enfermedad carotidea:** presencia de placa con grosor íntima media carotídea mayor a 13 mm.
- **Bajo gasto cardíaco:**[8] por hipotensión arterial sistémica (menor a 90 mmHg), oliguria, extremidades frías y pálidas, y alteraciones del estado de conciencia. Índice cardíaco menor de 2,2 l/min/m^2, presión capilar pulmonar menor de 20 mmHg y aumento de la resistencia vascular sistémica mayor a 1500 din·s·cm^{-5}. En el laboratorio se puede observar una diferencia arteriovenosa de oxígeno mayor de 5,5 ml/dl, acidosis láctica y saturación venosa de oxígeno menor del 60%.
- **Accidente cerebrovascular:** lesión cerebral focal y/o difusa confirmada por hallazgos clínicos y/o tomografía computarizada con secuela al alta del paciente.
- **Síndrome vasopléjico:**[9] hipotensión arterial con piel caliente, taquicardia, pulsos amplios y relleno capilar normal. Tensión arterial sistólica menor 80 mmHg. Presión diferencial mayor a 40 mmHg. Presión venosa central menor a 5 mmHg. Presión capilar pulmonar menor a 11 mmHg. Volumen minuto 6 l/m. Resistencias vasculares sistémicas menores a 1.000 din·s·cm^{-5}.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas fueron expresadas en medias y desvío estándar, las variables dicotómicas fueron presentadas como números o porcentajes.

RESULTADOS

Fueron evaluados 96 pacientes con una edad promedio de 59 años (DE: ±9,83), 83% eran de sexo masculino, 60% presentaban hipertensión arterial (70,24% tratados y 29,76% no tratados), 53% eran tabaquistas, 20% extabaquistas, 32% dislipémicos (42,5% no tratados y 57,5% tratados), 23,5% diabéticos (57,3% conocían su condición pero solo un 29,4% presentaba un tratamiento adecuado) y el 12,5% presentaba algún grado de disfunción renal crónica **(Figura 1)**.

Un 30% de los pacientes presentaron enfermedad coronaria asociada, de los cuales el 10,42% presentó afección de un vaso, 10,42% de dos vasos, 8,34% de tres vasos y 5,21% de tronco de la arteria coronaria izquierda. El 5,6% presentó algún grado de enfermedad carotídea asintomática asociada, a predominio de la carótida derecha **(Figura 2).** La etiología esclerodegenerativa estuvo presente en 75 (79%) y en 21 (21%) se observó válvula bicúspide.

Respecto de las manifestaciones clínicas: un 54% refirió ángor (clase funcional [CF] I 7,41%, CF II 19,61%, CF III 59,38% y CF IV 13,54%), 85% disnea (CF I 2,04%, CF II 23,03%, CF III 65,60% y CF IV 9,33%) y síncope en un 20%. Todos estos síntomas con un tiempo de evolución promedio de 16 meses (DE: ±15) desde el inicio hasta la internación **(Figura 3)**.

El 12,5% presentaba un electrocardiograma normal. El 88,54% se encontraba en ritmo sinusal, el 8,33% fibrilación auricular (FA) y el 3,13% restante otros ritmos. Se evidenciaron criterios de agrandamiento auricular izquierdo en el 32,3% y signos de hipertrofia ventricular izquierda en el 64,58%. El 8,33% presentó secuela de infarto agudo de miocardio **(Figura 4).**

Las características ecocardiográficas fueron: fracción de eyección del VI 59% (DE: ±14%), diámetro diastólico del VI 54 mm (DE: ±8), diámetro sistólico del VI 37 mm (DE: ±8.8) y agrandamiento auricular izquierdo en un 77,1% (leve 29,7%, moderada 51,33% y severa 18,97%). El promedio del área valvular fue de 0,68 cm^2 (DS: ±0,21), con un gradiente medio de 60 mmHg (DS: ±19), un gradiente pico de 89 mmHg (DS: ±30) y una velocidad pico de 4,64 m/s (DS: ±0,86).

Se observó la presencia de valvulopatías asociadas: insuficiencia aórtica 67%, insuficiencia mitral 40% (92% funcional y 8% orgánica, de estas últimas de grado leve el 92,41%, moderada el 2,59% y severa el 5%) e insuficiencia tricuspídea 19% **(Figura 5)**.

La resolución quirúrgica se realizó en 81 pacientes (85%), 80,1% se realizó con válvula mecánica y 19,9% con válvula biológica. El 55,21% se realizó con válvulas St Jude Medical.

Se realizó reemplazo valvular aórtico (RVA) en 50 (62%), RVA más cirugía de revascularización miocárdica (CRM) en 22 (27%), RVA más reemplazo de aorta ascendente en 7(8.6%) y RVA, CRM más reemplazo de aorta ascendente en 1 (1,2%), practicándose doble reemplazo valvular (aórtico y mitral) en 3 (3,6%) **(Figura 6).**

Se presentaron complicaciones posquirúrgicas en un 20,2% de los pacientes, siendo la más frecuente la fibrilación auricular (10%); el sín-

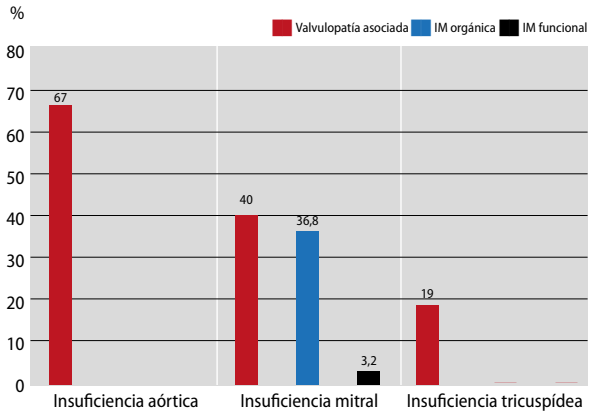


Figura 5. *Valvulopatías asociadas.* ***IM:*** *insuficiencia mitral.*

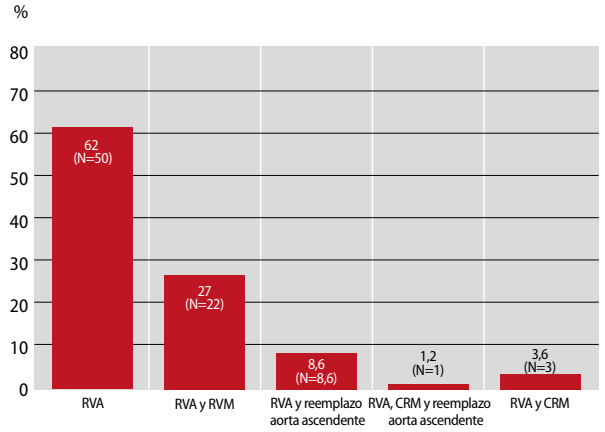


Figura 6. *Tipo de cirugía realizada.* ***RVA:*** *reemplazo valvular aórtico.* ***CRM:*** *cirugía de revascularización miocárdica.* ***RVM:*** *reemplazo valvular mitral.*

drome de bajo volumen minuto apareció en un 4,17% y el síndrome vasopléjico en el 5,02%. La infección mediastinal, la endocarditis protésica precoz y el accidente cerebrovascular tuvieron una incidencia del 2,08%.

La mortalidad total a 30 días fue del 12,5%. La mortalidad de RVA aislado fue del 9,24% y asociado a CRM del 13%. La necesidad de reoperación ocurrió solo en tres pacientes, con una mortalidad de 1 paciente.

DISCUSIÓN

La EVA severa representa una causa de morbilidad cardiovascular importante. Existen claras pruebas de un incremento de esta disfunción valvular en la población durante la última década, la explicación radica en diferentes factores, como el aumento en la expectativa de vida de la población y un diagnóstico más preciso y precoz.

Resulta evidente que la patología aórtica (con una edad media de 59 años, según nuestros pacientes) comprende un grupo etario mayor que el de otras patologías valvulares. Es probable que esto se deba a la etiología de cada enfermedad valvular, ya que en los pacientes con patología aórtica la estenosis valvular de causa esclerodegenerativa es la más frecuente, concordando nuestros resultados con los de la bibliografía actual[4].

Como se describió en los resultados de nuestro estudio, la EVA predomina en los hombres, dato semejante a los brindados por la literatura[4].

La toma de decisiones en la EVA no se ha modificado desde el análisis de los resultados publicados en la década de 1960 por Ross y Braunwald[10], quienes describieron la evolución una vez iniciados los síntomas de esta valvulopatía. De los pacientes que presentaban disnea, el 50% fallecía a los dos años; en presencia de angina o síncope la mortalidad, tanto a los 3 como a los 5 años, fue del 50%[10]. La muerte súbita representa del 15 al 20%[10,11] de las causas de muerte una vez iniciados los síntomas, por lo que es uno de los principales eventos que es necesario prevenir.

En los pacientes asintomáticos, el riesgo de eventos fatales es bajo; sin embargo, algunos pacientes presentan eventos en forma inmediata al desarrollo de síntomas. Se ha demostrado que existe una probabilidad mayor del 50% de desarrollar eventos (síntomas o muerte) a los 2 años cuando se presenta una velocidad del tracto de salida mayor de 4 m/s [12].

Dentro de las principales manifestaciones clínicas, las de mayor presentación en nuestro estudio fueron el ángor (54%) y la disnea (85%), principalmente ante el esfuerzo, encontrándose en menor porcentaje el síncope. Esos valores tienen gran correlación con los observados en la bibliografía[1,3,5].

La asociación entre EVA severa y enfermedad coronaria se dio en un tercio de los pacientes. La función ventricular sistólica fue en general normal o mínimamente deprimida en la mayoría de los pacientes.

La cirugía de RVA se realizó en el 85% de los pacientes de nuestro estudio, de acuerdo con las recomendaciones de las guías actuales; se debe aclarar que no todos los pacientes fueron operados; el 15% no se intervino por diferentes motivos (comorbilidades que debían ser resueltas antes de la cirugía, decisiones del paciente, etc.)

Cabe destacar la alta incidencia de reemplazo valvular mecánico, 80,1%, y solo el 19,9% por válvulas biológicas, debido a que el promedio de edad de la población en estudio era menor de 60 años.

Del análisis de las complicaciones posoperatorias, cabe destacar que las más frecuentes fueron la FA y el síndrome vasopléjico, este último vinculado con frecuencia a la presencia de comorbilidades asociadas tales como otra valvulopatía o enfermedad coronaria.

La incidencia de FA posoperatoria en este estudio es relativamente baja, 10%, en comparación con la descripta en otras publicaciones[13].

El bajo gasto cardíaco fue la causa de muerte en la mayor parte de los casos, principalmente en la EVA asociada a enfermedad coronaria severa de múltiples vasos; probablemente debido a la asociación de las complicaciones relacionadas con la enfermedad concomitante y a la necesidad de un tiempo de cirugía mayor. Otra variable a destacar como predictor de mortalidad fue la edad mayor a 70 años.

En la Argentina, los resultados publicados en el trabajo *Realidad de la cirugía cardíaca en la República Argentina. Registro CONAREC XVI* arrojan una mortalidad global de 8,91% para RVA aislado y de 13,4% para el RVA asociado a CRM, datos similares a los obtenidos en nuestro estudio. La tasa de complicaciones presentada en nuestro registro fue de un promedio de 20,2%, levemente inferior al registro citado[14]. Ambos datos son superiores a la bibliografía europea y americana, pero debemos destacar que el tiempo de evolución no es el óptimo ya que presentamos en promedio 16 meses desde el inicio de los síntomas al ingreso a nuestro nosocomio dado que es un centro de derivación, lo cual es superior a lo recomendado y no tenemos influencia para el cambio de los mismos.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio presentó mayor prevalencia del sexo masculino con una etiología predominantemente esclerodegenerativa, donde la disnea fue el síntoma más frecuente, seguida de ángor, ambos en CF III. Un tercio de los pacientes presentaron enfermedad coronaria asociada. Se optó por la resolución quirúrgica en un 85% de los casos con una mortalidad del 12.5% a los 30 días. Al evaluar la tasa de complicaciones y la mortalidad se debe tener en cuenta que nos encontramos en un centro de derivación provincial, por lo cual en la mayoría de los casos se presentaban con un tiempo de evolución mayor al recomendado.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Silva H, Bruno C, Albertal J. Valvulopatías II. En: Bertolasi CA. Cardiología 2000. (2000, Primera edición, Tomo 4, 2837-2916). Argentina: Médica Panamericana.*
2. *Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes M, Barón-Esquivias G, Baumgartner H,et al. ESC. Guías de práctica clínica sobre el tratamiento de las valvulopatías. Rev. Esp Cardiol. 2013;66(2):131.e1-e42*
3. *Figal J, Mendiz O, Torino A, Sanchez Luceros D, Absi D, Favaloro R. Valvulopatía aórtica, Estenosis aórtica. En Casabé JH. Valvulopatías de la fisiología al tratamiento. (2014, primera edición, 69:102) CABA, Argentina: Journal S.A.*
4. *Lax J, Stutzbach P, Cianciulli T, Grancelli H, Piñeiro D, Prezioso H, et al. Consenso de Valvulopatías. 2015;83(2):1-103.*
5. *Otto CM, Bonow RO.Cardiopatía valvular, valvulopatía aórtica, estenosis aórtica. En, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald Tratado de Cardiología. Texto de medicina cardiovascular. (2013, Novena Edición, 1488-99) Barcelona, España: Elsevier.*
6. *Galiè N, Humberta M, Vachieryc J, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. ESC/ERS Guía sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar 2015. Rev Esp Cardiol. 2016;69(2):177.e1-e62*
7. *Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. 2014 AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline. Circulation. 2014;129(23):2440-92.*
8. *Giorgini JC, Comignani P. Síndrome de bajo volumen minuto en el posoperatorio de cirugía cardíaca. En: Allín Jorge. Manual de recuperación cardiovascular. (2010, Primera edición, 384-391). Buenos Aires: Publicaciones latinoamericanas.*
9. *Cohen Arazi H, Waldman S. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el posoperatorio de cirugía cardiovascular. En: Allín Jorge. Manual de recuperación cardiovascular. (2010, Primera edición, 377-383). Buenos Aires: Publicaciones latinoamericanas.*
10. *Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. Circulation. 1968;38(1):61-67.*
11. *Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular stenosis. Am J Cardiol 1988;61(1):123-130.*
12. *Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic and exercise predictors of outcome. Circulation. 1997;95(6):2262-2270.*
13. *Asher CR, Miller DP, Grimm RA, Cosgrove DM 3rd, Chung MK. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. Am J Cardiol 1998;82(7):892-5.*
14. *Lowenstein Haber D, Guardian F, Pieroni P, Pfister L, Carrizo L, Villegas E, et al. Realidad de la cirugía cardíaca en la República Argentina. Registro CONAREC XVI. Cirugía Cardiovascular. Rev. Argent. Cardiol. 2010;78(3):228-37.*

IMPACTO DE LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN EL PRONÓSTICO HOSPITALARIO Y A LARGO PLAZO

IMPACT OF THE NEW CLASSIFICATION OF CARDIAC FAILURE IN HOSPITAL AND LONG-TERM PROGNOSIS

MARIANELA BARROS[1], CAROLA CRIMELLA[1], MARINA PÉREZ BEC[1], ALEJANDRO DE LA VEGA[1], AGUSTINA GIARROCO[1], EZEQUIEL J. ZAIDEL[2], MARÍA I. SOSA LIPRANDI[3], ÁLVARO SOSA LIPRANDI[4].

RESUMEN

Introducción. Según las normativas europeas más recientes, la insuficiencia cardíaca (IC) se reclasificó de acuerdo a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en IC con FEVI reducida (ICFEr, FEVI <40%), IC con FEVI moderada o intermedia (ICFEm, FEVI 40-49%) e IC con FEVI preservada (ICFEp, FEVI >49%). Sin embargo, se desconoce la tasa de eventos hospitalarios y el pronóstico alejado de acuerdo a esta clasificación.
Objetivo. Analizar la etiología de la IC, mortalidad hospitalaria y eventos en el seguimiento a largo plazo utilizando la nueva clasificación.
Métodos. Se analizaron las historias clínicas de 600 pacientes que fueron hospitalizados en un sanatorio de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se evaluaron las características basales y los eventos durante la hospitalización y en el seguimiento a 3,5 años.
Resultados. Se identificaron 225 pacientes con ICFEr (41,3%), 75 con ICFEm (13,7%), y 244 con ICFEp (44,8%) en esta cohorte. Se encontraron diferencias significativas entre los nuevos grupos propuestos en cuanto a las características analizadas, siendo los pacientes con ICFEm similares a los ICFEp en cuanto a características basales (edad media 77 años en ambos vs. 67 años en ICFEr; presión sistólica al ingreso 146 mmHg en ambos vs. 131 mmHg en ICFEr; fibrilación auricular previa 40% en ambos vs. 30% en ICFEr; p<0,05). Se comprobó que en el seguimiento a 3,5 años los pacientes con ICFEp presentaron una tendencia a mayor mortalidad (ICFEp 45% vs. ICFEm 37% e ICFEr 37%; log rank p=0,18) y en forma similar el combinado de muerte o rehospitalización por insuficiencia cardíaca (48%, 38% y 38%, respectivamente, log rank p=0,14).
Conclusión. Utilizando la nueva clasificación de IC, los pacientes con ICFEm presentan características basales y eventos hospitalarios similares a los pacientes con ICFEp, pero en el seguimiento presentan una mortalidad similar a ICFEr.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca; insuficiencia cardíaca sistólica; pronóstico; clasificación.

ABSTRACT

Introduction: According to the most recent European guidelines, heart failure (HF) was reclassified according to left ventricular ejection fraction (LVEF) in HF with reduced LVEF (HFrEF, LVEF <40%), HF with moderate or mid-range LVEF (HFmEF, LVEF 40-49%) and HF with preserved LVEF (HFpEF, LVEF >49%). However, the rate of hospital events and long-term prognosis according to this classification is unknown.
Objective: To analyze the etiology of HF, hospital mortality and events in long-term follow-up using the new classification.
Methods: We analyzed the data of 600 patients who were hospitalized in a private clinic in the Autonomous City of Buenos Aires. Baseline characteristics, events during hospitalization and follow-up at 3.5 years were evaluated.
Results: 225 patients with rheumatic heart disease were identified (41.3%), 75 with HFmEF (13.7%) and 244 cases with HFpEF (44.8%) in this cohort. Significant differences were found between the new groups proposed in terms of the characteristics analyzed, with patients with HFmEF similar to HFpEF in terms of baseline characteristics (mean age 77 years in both vs 67 in HFrEF, systolic pressure at admission 146 mmHg in both vs 131 in HFrEF, previous AF 40% in both vs 30% in HFrEF, p <0.05). It was found that in the follow-up at 3.5 years, patients with HFpEF showed a trend towards higher mortality (HFpEF 45% vs HFpEF 37% and HFpEF 37%, log rank p = 0.18), and similarly the composite endpoint of death or readmission due to heart failure (48%, 38%, and 38%, respectively, log rank p = 0.14).
Conclusion: Using the new classification of HF, patients with HFpEF present baseline characteristics and hospital events similar to patients with HFpEF, but at follow-up they show a mortality similar to HFrEF.

Keywords: heart failure; systolic heart failure; prognosis; classification.

REVISTA CONAREC 2018;34(143):49-52 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema no resuelto a nivel mundial. Se estima que actualmente un 3% de la población estadounidense tiene IC y se espera un incremento en los próximos años[1].

Desde mediados del siglo 20, se emplearon progresivamente diferentes fármacos y dispositivos que han logrado reducir la mortalidad y las rehospitalizaciones de estos pacientes, pero el beneficio se observó principalmente en sujetos con fracción de eyección (FEVI) reducida.

La fracción de eyección, si bien no es un parámetro biológico, ha sido validada como una herramienta precisa para analizar el estado contráctil del ventrículo izquierdo y la disfunción sistólica; además presenta una gran correlación con el pronóstico. Cada uno de los ensayos clínicos y de los estudios observacionales han utilizado diferentes puntos de corte de FEVI para determinar el pronóstico o la respuesta a las terapéuticas. Existe incertidumbre acerca del valor para considerar a un paciente con disfunción sistólica[2].

Recientemente, la Sociedad Europea de Cardiología ha establecido una nueva clasificación para agrupar a los pacientes con disfunción sistólica que se beneficiarán con las terapéuticas específicas (ICFEr, FEVI menos de 40%), los que presentan estado contráctil preservado pero signos y síntomas de IC atribuidos a disfunción diastólica (ICFEp, FEVI más de 49%)

1. Residente de Cardiología Clínica
2. Médico Staff de Cardiología Clínica
3. Coordinadora Unidad Insuficiencia Cardíaca
4. Coordinador de Cardiología

Fundación Sanatorio Güemes. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

✉ ***Correspondencia:*** *Dra. Marianela Barros. Charcas 4070. 7° B. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. mara_barros14@hotmail.com.*

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 01/11/2017 | **Aceptado:** 26/01/2018

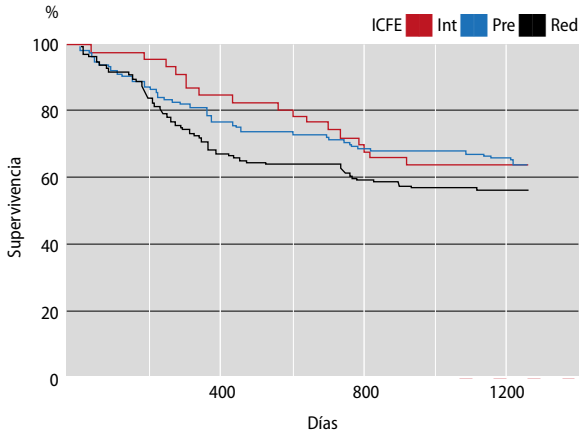


Figura 1. *Supervivencia según grupos de fracción de eyección.* ***ICFE:*** *insuficiencia cardíaca con fracción de eyección.* ***Int:*** *intermedia.* ***Pre:*** *preservada.* ***Red:*** *reducida.*

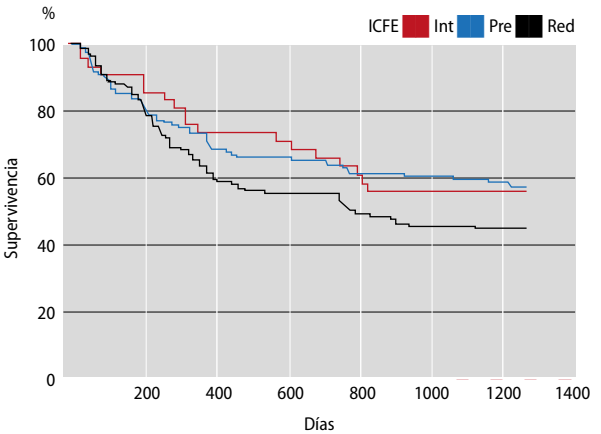


Figura 2. *Días vivo y fuera del hospital. ICFE: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección. M: moderada. P: preservada. R: reducida.*

y un grupo intermedio o limítrofe (ICFEm, FEVI 40 a 49%), que según se comenta en dicha guía, requeriría un análisis más profundo acerca de los mecanismos de daño miocárdico, así como terapéuticas específicas[3].
No existe información en nuestro medio acerca de las características de los pacientes con IC utilizando dichos puntos de corte.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue describir las características de los pacientes con IC en función de la nueva clasificación, y las diferencias entre ellos en el pronóstico hospitalario y a largo plazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizó la base de datos de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca del Sanatorio Güemes (Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina), con inicio el 1 de julio de 2013. Se realizó un corte al llegar a 600 pacientes consecutivos y se analizaron los datos en dos situaciones clínicas: durante la hospitalización por IC aguda y en el seguimiento ambulatorio.
Se analizaron las características basales, datos hemodinámicos, estudios complementarios e intervenciones durante la hospitalización. Para este estudio se excluyeron los sujetos a los que no se les realizó un ecocardiograma durante la internación.
Se dividió a la población en tres grupos: ICFEp (preservada, FEVI mayor del 49%), ICFEm (moderada o limítrofe) e ICFEr (reducida, FEVI menor del 40%).
El seguimiento máximo fue a 3,5 años y se realizó mediante historia clínica electrónica y contactos telefónicos. Se evaluó la mortalidad por cualquier causa en función del grupo de FEVI y el criterio de valoración combinado de mortalidad o rehospitalización por insuficiencia cardíaca, analizado como tasas y como media de días vivo y fuera del hospital.
Análisis estadístico: las variables discretas se describen como números y porcentajes. Las variables continuas se describen como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartilo, de acuerdo a su tipo de distribución. El análisis comparativo se realizó mediante la prueba de t de Student, Chi cuadrado, ANOVA o Fisher, según correspondiera. Se confeccionaron curvas de sobrevida de Kaplan Meier y las diferencias en el seguimiento se evaluaron mediante *log rank* p. Se utilizó el programa estadístico MedCalc® y se consideró significativo un valor de p<0,05.

RESULTADOS

Sobre 600 pacientes consecutivos, se excluyeron 56 casos en los que no se realizó ecocardiograma durante la hospitalización, permaneciendo para este análisis 544. Las características basales de la población se describen en la **Tabla 1**.
Se identificaron 225 pacientes con ICFEr (41,3%), 75 con ICFEm (13,7%) y 244 casos presentaban ICFEp representando 44,8% de esta cohorte. Se encontraron diferencias significativas entre los nuevos grupos propuestos en cuanto a las características analizadas, comportándose los pacientes con ICFEm e ICFEp de modo similar en cuanto a sus características basales (edad media 77 años en ambos *vs.* 67 años en ICFEr, presión sistólica al ingreso 146 mmHg en ambos *vs.* 131 mmHg en ICFEr, fibrilación auricular previa 40% en ambos *vs.* 30% en ICFEr; p<0,05). Las etiologías preponderantes en la ICFEp fueron la hipertensiva y valvular mientras que en ICFEm e ICFEr la principal etiología fue la isquémica. El uso de antagonistas neurohumorales al alta fue mayor en los pacientes con ICFEr. La mortalidad hospitalaria fue 9,8% en ICFEp, 6,6% en ICFEm, y 16% en ICFEr (p=NS).
Al analizar las diferencias entre los grupos, se comprobó que los pacientes con ICFEm se asemejan a los que presentan ICFEp en cuanto a la evolución hospitalaria.
Tras excluir a los pacientes fallecidos durante la hospitalización (n=65), así como a los casos que no se pudieron contactar (n=128), se analizaron los eventos en el seguimiento ambulatorio de 351 sujetos.
Las tasas de mortalidad en el seguimiento máximo de 3,5 años fueron 45,8% en ICFEp, 37,7% en ICFEm y 37% en ICFEr, *log rank* p=0,18, **(Figura 1)**. Y en forma similar el combinado de muerte o rehospitalización por insuficiencia cardíaca (48%, 38% y 38%, respectivamente, *log rank* p=0,14) mientras que los días vivo y fuera del hospital fueron en ICFEp 776 (±40) días, en ICFEm 897 (± 70) días y en ICFEr 884 (± 42) días **(Figura 2)**.

DISCUSIÓN

La clasificación de la IC de acuerdo a la FEVI resulta importante debido a su valor pronóstico, y a la capacidad de extrapolación y comparación de los datos obtenidos de acuerdo a la gran ex-

tensión de su utilización en múltiples ensayos clínicos a nivel mundial.

Los principales ensayos en ICFEr incluyen a pacientes con FEVI≤35-40% y, por el momento, el beneficio terapéutico se limita a este grupo[4]. Los registros y ensayos clínicos en ICFEp han utilizado diferentes puntos de corte (FEVI>40%, FEVI>45%, FEVI>50%) y es por esto que se considera que la IC con FEVI delimitada entre el 40 y 49% requiere de mejor caracterización.

La prevalencia de estos patrones de IC varía en los diferentes registros en función de la procedencia de los pacientes y demuestran pronóstico distinto según la ICFE[5]. El registro europeo HF Long-Term Registry, demostró que la prevalencia de IC con FEVI>45% entre los pacien-

Tabla 1. *Características basales de la población.*

	Global (n=544)	FEy preservada (n=244)	FEy intermedia (n=75)	FEy reducida (n=255)	p
Edad (años)	72,8 (±14,1)	76,7 (±12,8)	76,9 (±10,9)	67,2 (±14,5)	<0,01
Sexo masc	315 (57,8%)	102 (41,6%)	42 (56%)	171 (54,2%)	
FEy	47 (±17,5)	65,5 (±6,9)	44,6 (±2,5)	30,4 (±5,8)	<0,01
Comorbilidades					
HTA	45 (81,6%)	210 (85,7%)	62 (82,6%)	173 (76,8%)	ns
IAM previo	122 (22,3%)	34 (12,8%)	22 (29,3%)	66 (29,3%)	<0,01
FA previa	199 (36,5%)	98 (40%)	32 (42,6%)	69 (30,6%)	ns
MCP previo	41 (7,5%)	19 (7,7%)	7 (9,3%)	15 (6,6%)	ns
DBT	176 (32,2%)	68 (27,7%)	21 (28%)	87 (38,6%)	ns
IRC	75 (13,9%)	33 (13,4%)	10 (13,3%)	33 (14,6%)	ns
DLP	158 (28,9%)	62 (39,2%)	21 (28%)	75 (33,3%)	ns
EPOC	92 (16,8%)	48 (19,5%)	13 (17,3%)	31 (13,7%)	ns
ACV	47 (8,6%)	21 (8,5%)	8 (10,6%)	18 (8,3%)	ns
EVP	42 (7,7%)	15 (6,1%)	6 (8%)	21 (9,3%)	ns
Enolista	42 (7,7%)	8 (3,2%)	6 (8%)	28 (12,4%)	<0,01
Anemia	71 (12,3%)	42 (17,1%)	11 (14,6%)	18 (25,3%)	0,01
Chagas	19 (3,4%)	4 (1,6%)	3 (4%)	12 (5,3%)	ns
Examen físico					
IMC (kg/m2)	28,2 (±4,0)	27,8 (±4)	28,2 (±3,6)	28,6 (±4,1)	ns
FC (l/min)	96,8 (±25,3)	96,1 (±26,5)	94,7 (±26,6)	98,4 (±23,5)	ns
TAS (mmHg)	139,8 (±34,8)	145,9 (±36,4)	146,5 (±31,9)	131,2 (±32,3)	<0,01
Forma de presentación					
Anterógrado	13 (2,4%)	0	1 (1,4%)	12 (5,4%)	ns
Congestión	412 (78%)	175 (73,2%)	55 (78,5%)	182 (83,1%)	ns
EAP	193 (19,5%)	64 (26,7%)	14 (20%)	25 (11,4%)	ns
Tratamiento al alta					
AAS	252 (46,2%)	109 (44,4%)	37 (49,3%)	106 (47,1%)	ns
ACO	155 (28,4%)	72 (29,3%)	23 (30,6%)	60 (26,6%)	ns
Antialdosterónico	180 (33%)	25 (10,2%)	18 (24%)	137 (60,8%)	<0,01
Amiodarona	30 (5,5%)	13 (13,3%)	2 (2,6%)	15 (6,6%)	ns
ARA II	92 (16,8%)	43 (17,5%)	15 (20%)	34 (36,9%)	ns
Betabloqueantes	378 (69,3%)	166 (67,7%)	50 (66,6%)	162 (72%)	ns
Bloq. cálcicos	95 (17,4%)	60 (24,4%)	17 (22,6%)	18 (8%)	ns
Digoxina	38 (6,9%)	10 (4%)	6 (8%)	22 (9,7%)	ns
Estatinas	233 (42,7%)	97 (39,5%)	35 (46,6%)	101 (44,8%)	ns
Furosemida	331 (60,7%)	136 (55,5%)	48 (64%)	147 (65,3%)	ns
IECA	255 (46,7%)	102 (41,6%)	34 (45,3%)	119 (52,8%)	ns
Ivabradina	14 (2,5%)	0	0	14 (6,2%)	ns
Tiazidas	6 (1,1%)	5 (2%)	1 (1%)	0	ns
Laboratorio					
Sodio (mEq/l)	135,7 (±7,0)	135 (±7,0)	135,6 (±7,7)	136,6 (±6,8)	ns
Potasio (mEq/l)	4 (±1,2)	4 (±0,6)	3,9 (±0,7)	4,1 (±1,8)	ns
Clearance (ml/min/1,73 m2)	65,2 (±26,9)	64,9 (±28,0)	61,5 (±23,0)	66,8 (±27,0)	ns
Hemoglobina (g/dl)	12 (±2,4)	11,5 (±2,3)	11,4 (±2,5)	12,8 (±2,3)	ns
Tratamiento previo					
AAS	213 (39,0%)	166 (67,7%)	47 (62,6%)	119 (52,8%)	<0,01
ACO	127 (23,3%)	64 (26,1%)	17 (22,6%)	46 (20,4%)	ns
Antialdosterónico	98 (17,9%)	23 (9,3%)	12 (16%)	63 (28%)	ns
Amiodarona	52 (9,5%)	23 (9,3%)	5 (6,6%)	24 (10,6%)	ns
ARA II	120 (22%)	58 (23,6%)	18 (24%)	44 (19,5%)	ns
Betabloqueantes	300 (55%)	136 (55,5%)	38 (52,6%)	126 (56%)	ns
Bloq. cálcicos	73 (13,3%)	48 (19,5%)	9 (12%)	16 (7,1%)	<0,01
Digoxina	39 (7,1%)	16 (6,5%)	3 (4%)	20 (8,8%)	ns
Estatinas	142 (26%)	63 (25,7%)	13 (17,3%)	66 (29,3%)	ns
Furosemida	194 (35,6%)	76 (31%)	20 (26,6%)	98 (43,5%)	ns
IECA	194 (35,6%)	83 (33,8%)	29 (38,6%)	82 (36,4%)	ns
Tiazidas	30 (5,5%)	23 (9,3%)	3 (4%)	4 (1,7%)	<0,01

FEy: *fracción de eyección del ventrículo izquierdo.* ***HTA:*** *hipertensión arterial.* ***IAM:*** *infarto agudo de miocardio.* ***FA:*** *fibrilación auricular.* ***DLP:*** *dislipemia.* ***MCP:*** *marcapasos.* ***IRC:*** *insufiencia renal crónica.* ***IMC:*** *índice de masa corporal.* ***FC:*** *frecuencia cardíaca.* ***TAS:*** *tensión arterial sistólica.* ***EAP:*** *edema agudo de pulmón.* ***AAS:*** *aspirina.* ***ACO:*** *anticoagulación.* ***ARA II:*** *antagonista de los receptores de la angiotensina II.* ***IECA:*** *inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.* ***NS:*** *p>0,05.*

tes hospitalizados era de 32,8%, mientras que en el registro americano de IC aguda (OPTIMIZE-HF) la prevalencia de IC con FEVI≥40% es del 51,2%[6]. En nuestro trabajo, la prevalencia de ICFEr, ICFEm, ICFEp representan 41,3%, 13,7% y 44,8% respectivamente, lo que supone que el 58,5% tenía FEVI≥40%, en línea con el registro OPTIMIZE-HF.

Cabe destacar que en una publicación del TOPCAT donde se analizan las características basales y el pronóstico de los pacientes según 4 grupos de FEVI (45-49%, 50-54%, 55-59%, 60%) se demostró que el grupo con FEVI 45-49% tiene una mayor proporción de varones y de cardiopatía isquémica que los grupos con mayor FEVI[7].

Múltiples registros y ensayos clínicos han analizado esta nueva clasificación obteniendo resultados dispares en cuanto al pronóstico y sus determinantes en pacientes con IC. Esto se puede ver en publicaciones del registro MAGGIC donde se describe un peor pronóstico de la ICFEr, aunque sin mencionar de manera específica el origen hospitalario o ambulatorio de los pacientes incluidos[8]. En el registro OPTIMIZE-HF se describe una mortalidad hospitalaria no ajustada ligeramente superior en ICFEr (FEVI<40%) que en IC con FEVI>40% (el 3,9 frente al 2,9%; OR=1,34; p<0,0001), pero sin diferencias entre los grupos de IC con FEVI 40-50% y FEVI>50% (el 3,0 frente al 2,9%; p=0,65)[6]. Otras publicaciones que incluyen a pacientes hospitalizados describen una mortalidad similar entre la ICFE reducida y la conservada y la muerte relacionada con la IC (muerte súbita o muerte por progresión de la IC) es la principal causa de mortalidad en ambas, aunque con mayor peso de la muerte cardiovascular no relacionada con la IC en el grupo con FEVI conservada[9,10].

Los principales hallazgos de nuestro estudio fueron que utilizando la nueva clasificación de IC, los pacientes con ICFEm presentan características basales y eventos hospitalarios similares a los pacientes con ICFEp, pero en el seguimiento presentan una mortalidad similar a ICFEr.

También nos permitió identificar que la nueva categorización de pacientes con ICFEm identifica una población con características clínicas de transición entre el grupo de ICFEp e ICFEr

Como limitaciones podemos mencionar que este trabajo fue basado en un registro unicéntrico, con un importante porcentaje de pérdidas de paciente en el seguimiento. Se utilizó un dato ecocardiográfico único durante la hospitalización y no fue reevaluada la FEVI en estudios subsiguientes. Esto significa que la categorización de los pacientes en los diferentes grupos se llevó a cabo con el valor de FEVI obtenida durante la hospitalización, en una fase de inestabilidad clínica, por lo tanto se desconoce la evolución de la FEVI durante el seguimiento en el que podría haber pacientes que sufrieran cambios dinámicos en la misma. Hubo un porcentaje de pacientes (56 [9,3%]) a los que no se incluyó en el análisis por falta de determinación de la FEVI al ingreso. Además, el tratamiento fue el instaurado al alta hospitalaria, por lo que tampoco se puede asegurar que sea el tratamiento mantenido durante todo el seguimiento, hecho que podría tener algún tipo de influencia en el pronóstico.

CONCLUSIÓN

Utilizando la nueva clasificación de IC, los pacientes con ICFEm presentan características basales y eventos hospitalarios similares a los pacientes con ICFEp, pero en el seguimiento presentan una mortalidad similar a ICFEr.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(8):933-44.*
2. *Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2017;19(12):1624-1634.*
3. *Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol. 2016;69(12):1167.e1-e85.*
4. *Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. JACC Heart Fail. 2014;2(2):97-112.*
5. *Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al. Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2013;15(10):1173-84.*
6. *Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2007;50(8):768-77.*
7. *Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al; for the TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2016;37(5):455-62.*
8. *Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. Eur Heart J. 2012;33(14):1750-7.*
9. *Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2012;59(11):998-1005.*
10. *Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJ, et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Circulation. 2004;110(15):2180-3.*

ALETEO TÍPICO EN UNA PACIENTE ATÍPICA

TYPICAL ATRIAL FLUTTER IN AN ATYPICAL PATIENT

MACARENA COUSIRAT LIENDRO[1], MARIANO GIMENO[1], LUCAS H. RAUS[1], VALENTINA RODRÍGUEZ ROHWAIN[1], JUAN M. SOUTO[1]

RESUMEN

El aleteo auricular es una taquiarritmia supraventricular cuyo mecanismo generador es la presencia de circuitos de reentrada, por lo que debe evaluarse integralmente la presencia de enfermedad cardíaca de base.

Existe una asociación poco clara entre esta arritmia y el síndrome de Marfan, cuya afectación de la aorta marca el pronóstico de estos pacientes. Se presenta el caso clínico de una paciente cuyo motivo de consulta fue en primer lugar las palpitaciones generadas por la arritmia, y que en búsqueda de enfermedad cardíaca de base, se realiza diagnóstico de síndrome de Marfan y de disección aórtica crónica.

Palabras clave: aleteo auricular; enfermedades de la aorta; síndrome de Marfan; aneurisma disecante.

ABSTRACT

Atrial flutter is a supraventricular tachyarrhythmia the generating mechanism of which is the presence of reentry circuits, so the presence of underlying heart disease must be comprehensively evaluated.

There is an unclear association between this arrhythmia and Marfan syndrome, in which the aorta is affected marking the prognosis of these patients. We present the clinical case of a patient whose reason for consultation was first, the palpitations generated by the arrhythmia, and in the search for an underlying heart disease, the diagnosis of Marfan syndrome and chronic aortic dissection was made.

Keywords: atrial flutter; aortic diseases; Marfan syndrome; dissecting aneurysm.

REVISTA CONAREC 2018;34(143):53-55 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

El aleteo auricular es una taquiarritmia auricular producida por la recirculación de un impulso eléctrico alrededor de obstáculos anatómicos normales o patológicos, como puede ser una válvula cardíaca enferma, cicatrices posquirúrgicas, fibrosis auricular asociada a edad avanzada, enfermedad del nódulo sinusal o como consecuencia de alteraciones respiratorias.

Se debe realizar una radiografía de tórax para evaluar presencia de patología pulmonar y signos de insuficiencia cardíaca, y es imperativo en estos pacientes para descartar la presencia de cardiopatía estructural efectuar un ecocardiograma[1].

La disección aórtica es la forma más frecuente y grave del síndrome aórtico agudo, con una tasa de incidencia anual de entre 3 y 4 por cada 100.000 habitantes según estudios basados en autopsias. La mortalidad supera el 60% en la primera semana de evolución si no se inicia rápidamente el tratamiento adecuado[2].

Sin embargo, de forma mucho menos frecuente, la disección puede ocurrir gradualmente, con síntomas inespecíficos dependiendo de la porción aórtica afectada, con demoras en la consulta médica y en consecuencia con un diagnóstico tardío . Una vez transcurridas 2 semanas desde el inicio de los síntomas, la disección se puede considerar en fase crónica[3].

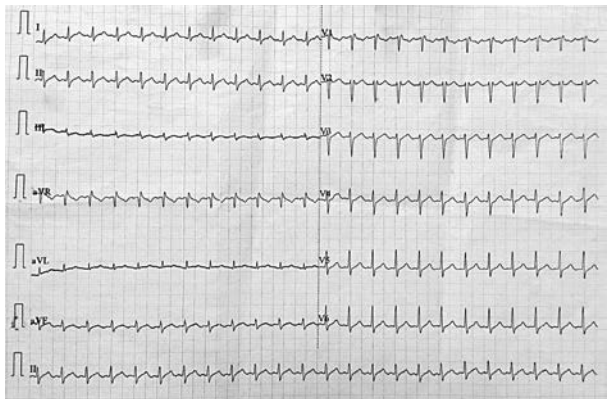


Figura 1. *Electrocardiograma de ingreso con ritmo de aleteo auricular con pasaje 2:1.*

El pronóstico de estos pacientes varía según el sitio de disección, y los vasos comprometidos. A pesar de su lenta evolución, los pacientes pueden presentarse sintomáticos al momento del diagnóstico, con una mortalidad no despreciable[4,5].

En este contexto, presentamos a una paciente sin antecedentes médicos de relevancia, que consulta por palpitaciones de más de 48 horas de evolución. Se diagnosticó aleteo auricular de alta respuesta ventricular. Además se realizó un ecocardiograma transtorácico que evidenció una disección aórtica crónica.

CASO CLÍNICO

Mujer de 44 años, sin antecedentes cardiológicos de relevancia, ingresa a nuestra institución por aleteo auricular con pasaje ventricular con conducción 2:1, de tiempo incierto de evolución, sin descompensación hemodinámica, sintomático por palpitaciones. A su ingre-

1. Residente de Cardiología.

Clínica Bazterrica. CABA.

✉ ***Correspondencia:*** *Dra. Macarena Cousirat Liendro. Bulnes 1892 2do 5 (CP 1425). CABA. maca.cousiratliendro@gmail.com*

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 05/12/2017 | **Aceptado:** 01/02/2018

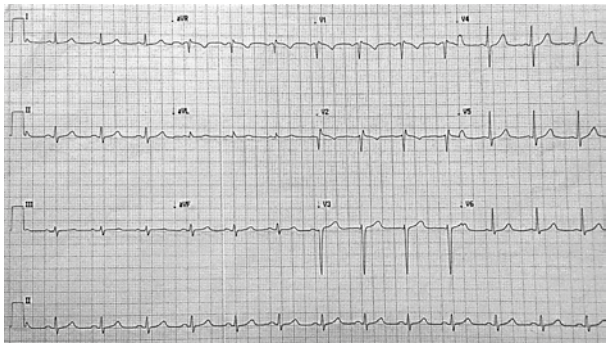


Figura 2. *Electrocardiograma con reversión a ritmo sinusal.*

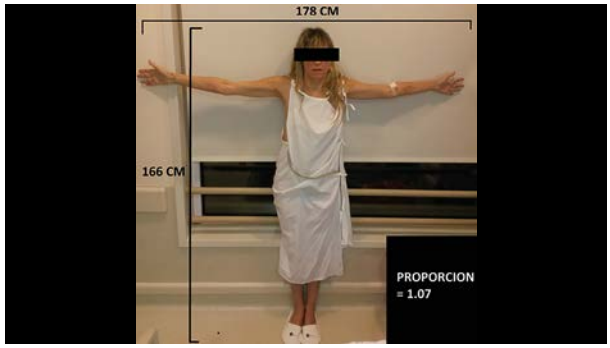


Figura 3. *Ratio envergadura/estatura >1,05. Criterio nosológico de Gante.*

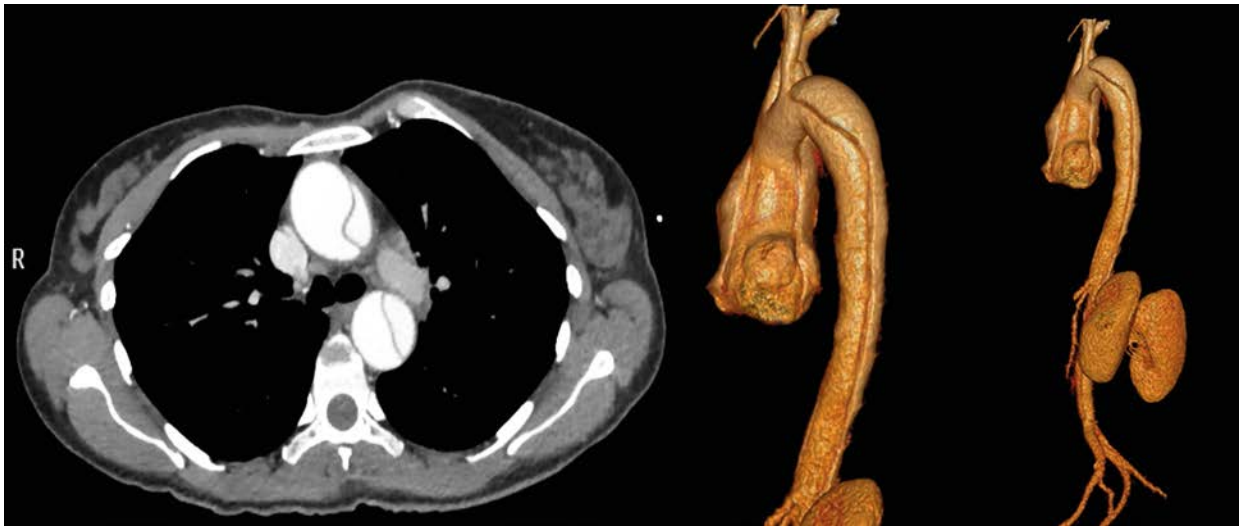


Figura 4. A. *Tomografía de tórax en donde se evidencia disección tipo A.* ***B y C.*** *Reconstrucción tridimensional en donde se observa extensión de la disección hasta ambas arterias ilíacas.*

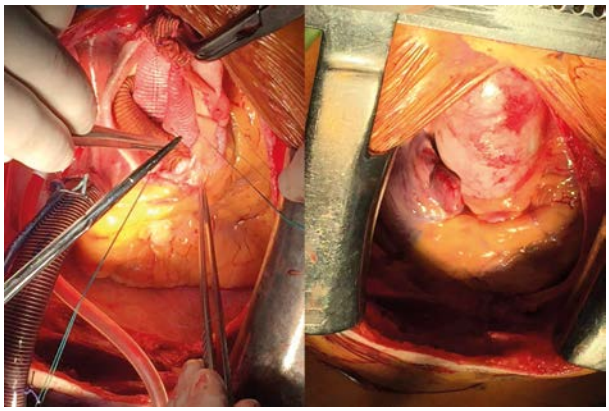


Figura 5. *Cirugía con técnica de Cabrol.*

so se presentaba normotensa, con frecuencia cardíaca de 150 lpm, con ritmo de aleteo auricular típico horario. A fin de realizar control de frecuencia, se indicó bisoprolol 5 mg, con posterior reversión espontánea a ritmo sinusal **(Figuras 1 y 2)**.

Se realizó ecocardiograma que informó un ventrículo izquierdo de dimensiones y espesores conservados, función sistólica conservada, aneurisma aórtico con disección tipo A, con *flap* de disección a 11 mm del plano valvular e insuficiencia aórtica severa.

Se realizó nuevo interrogatorio a la paciente, quien refirió haber presentado dolor interescapular aproximadamente un mes atrás, en clase funcional IV (*New York Heart Association,* NYHA), de carácter terebrante, de intensidad 10/10 con irradiación a región cervical, el cual cedió con analgésicos, por lo que no consultó.

Al examen físico la paciente presentaba hábito marfanoide, con envergadura mayor que altura **(Figura 3)**, *pectus carinatum* y paladar hendido. A la auscultación cardiaca presentaba soplo diastólico en foco aórtico con primer y segundo ruido cardíaco (R1 y R2, respectivamente) conservados.

Ante el diagnóstico de disección aórtica, se realizó angiotomografía de aorta torácica y abdominal de urgencia donde se evidenció flap de disección de la aorta (tipo A de Stanford y tipo I de De Bakey) el cual inicia en la porción sinotubular de la aorta ascendente, comprometiendo el cayado aórtico, la raíz de la arterias subclavia izquierda, hasta ambas arterias ilíacas **(Figura 4)**.

En este nuevo contexto clínico, y con alta sospecha diagnóstica de enfermedad de Marfan, se decidió, por ser una disección crónica con compromiso de la aorta ascendente, en conjunto con el Servicio de Cirugía cardiovascular, realizar cirugía con técnica de Cabrol, la cual se realizó de forma exitosa **(Figura 5)**.

Se realizó toma de biopsia intraquirúrgica **(Figura 6)** y se envió la misma a anatomía patológica que informó el hallazgo de fragmentos de pared aórtica con sectores microquísticos en la media, que en las tinciones con *alcian blue* muestran aumento de sustancia amorfa positiva para dicha técnica. En la tinción para fibras elásticas se evidencia destrucción multifocal de las mismas con pérdida de la distribu-

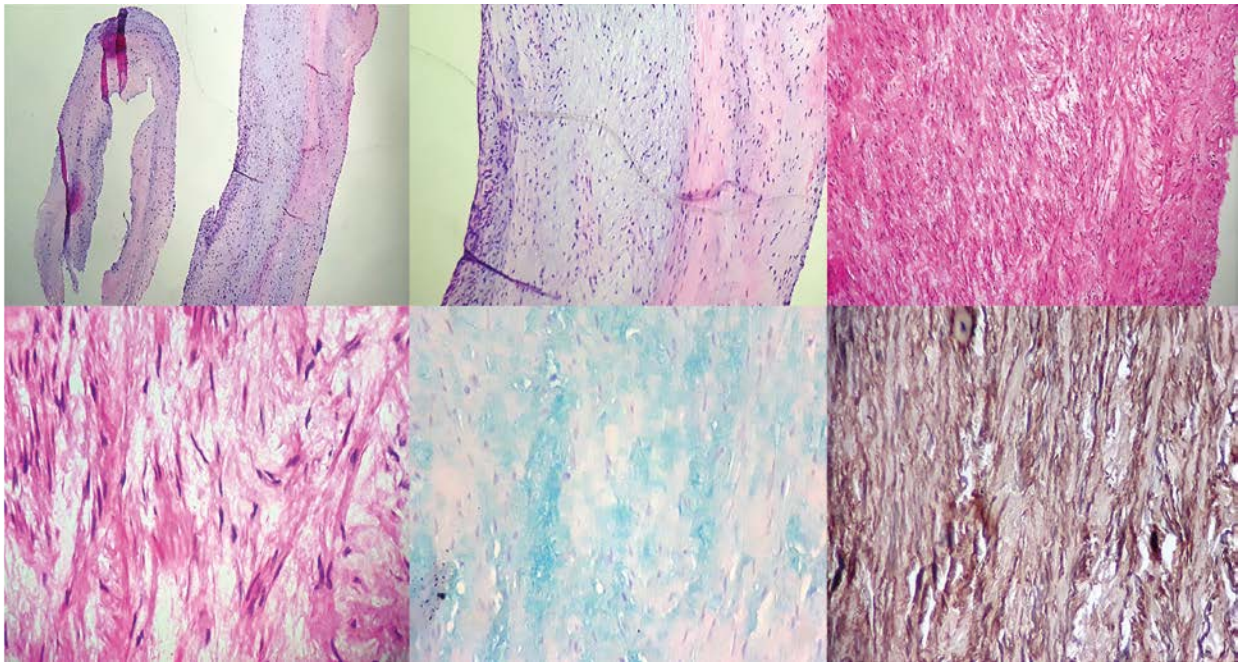


Figura 6. *Anatomía patológica en donde se evidencia distintos fragmentos de pared aórtica con sectores microquísticos en la media, que en las tinciones con alcian blue muestran aumento de sustancia amorfa. En la tinción para fibras elásticas se evidencia destrucción multifocal de las mismas con pérdida de la distribución característica.*

ción característica. El cuadro histológico sugiere evaluar probable enfermedad de Marfan.

Estos hallazgos histopatológicos, junto a la sospecha clínica, nos permitió diagnosticar enfermedad de Marfan, la cual fue luego confirmada por estudios genéticos.

DISCUSIÓN

La disección aórtica es una entidad que se presenta comúnmente de forma aguda, pero en un 30% de los pacientes se diagnostica de forma crónica, debido a que se presenta con síntomas inespecíficos, que varían desde leves dolores torácicos y/o abdominales, tos por irritación bronquial, o disfagia por compresión del esófago[6].

En la disección crónica tipo A, como norma general, se recomienda la cirugía de forma electiva una vez realizado el diagnóstico.

Como indicación de clase I, nivel de evidencia A, en pacientes con síndrome Marfan se indica cirugía con reemplazo valvular en aquellos con aneurisma de aorta ascendente con diámetro > 45 mm [4].

En nuestro caso se realizó cirugía con técnica Cabrol de forma exitosa, *test* genético con confirmación de enfermedad de Marfan y tratamiento médico del aleteo auricular con buena respuesta, permaneciendo asintomática hasta el día de hoy.

CONCLUSIÓN

Es fundamental el estudio integral de los pacientes que se presentan con aleteo auricular ya que pueden padecer enfermedad cardíaca de base. En el caso presentado, si bien no existe una clara asociación entre el aleteo auricular y el síndrome de Marfan, a partir del estudio de la arritmia se logró realizar el diagnóstico de síndrome de Marfan y de una de sus principales complicaciones y causas de muerte: la disección aórtica.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de fibrilación auricular. Rev Argent Cardiol. 2015;83(1):1-28.*
2. *Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. JAMA. 2000;283(7):897-903.*
3. *Cortina JC. Disección crónica de la aorta torácica. Cirugía Cardiovascular. 2007;14(4):369-77.*
4. *Svensson LG, Labib SB, Eisenhauer AC, Butterly JR. Intimal tear without hematoma: an important variant of aortic dissection that can elude current imaging techniques. Circulation. 1999;99(10),1331-6.*
5. *Beebeejaun MY, Malec A, Gupta R. Conservative management of chronic aortic dissection with underlying aortic aneurysm. Heart. 2013; 8(1):e4.*
6. *Marui A, Mochizuki T, Mitsui N, Koyama T, Kimura F, Horibe M. Toward the best treatment for uncomplicated patients with type B acute aortic dissection. Circulation. 1999;100(2):275-80.*

MUERTE SÚBITA ARRITMOGÉNICA DE ETIOLOGÍA NEUROVASCULAR

SUDDEN ARRHYTHMOGENIC DEATH OF NEUROVASCULAR ETIOLOGY

FERNANDO TORRES[1], FERNANDA GALIANA[1], MATÍAS MUÑOZ[1], PABLO PULENTA[1], GERMÁN MIGONE[1], MAGALÍ RUBIRA[2], JORGE PIASENTIN[3], FERNANDO PEÑAFORT[4]

RESUMEN

El papel de la enfermedad cerebrovascular en la modulación de la función autonómica y cardiovascular se ha debatido durante décadas. Las primeras observaciones identificaron anomalías electrocardiográficas y arritmias cardíacas en el 50% de los pacientes con un accidente cerebrovascular agudo. Una de las consecuencias cardíacas más graves después de un accidente cerebrovascular es un mayor riesgo de arritmias ventriculares, que puede aumentar el riesgo de muerte súbita. Presentamos un paciente que ingresó a nuestro servicio por paro cardiorrespiratorio secundario a arritmia ventricular con diagnóstico de accidente cerebrovascular.

Palabras clave: muerte súbita; arritmias cardíacas; accidente vascular cerebral; enfermedades del sistema nervioso autónomo.

ABSTRACT

The role of cerebrovascular disease in the modulation of autonomic and cardiovascular function has been debated for decades. The first observations identified electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in 50% of patients with an acute stroke. One of the most serious cardiac consequences after a stroke is an increased risk of ventricular arrhythmias, which can increase the risk of sudden death. We present a patient that entered our service due to cardiac arrest secondary to ventricular arrhythmias with a diagnosis of stroke.

Keywords: sudden death; ventricular arrhythmias; stroke; autonomic nervous system diseases.

REVISTA CONAREC 2018;34(143):56-58 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 42 años de edad, con antecedentes familiares de muerte súbita (padre fallecido a los 41 años de edad), presentó un cuadro de pérdida de conocimiento en reposo. Fue trasladada por el servicio coordinado de emergencias médicas a nuestro centro donde se constata paro cardiorrespiratorio y la presencia de ritmo de fibrilación ventricular (FV) en el monitoreo electrocardiográfico **(Figura 1)**. Se comenzaron de inmediato maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada y cardiodesfibrilación eléctrica externa en varias oportunidades. Sumado a ello se efectuó la administración de amiodarona y sulfato de magnesio endovenosos (según protocolo de reanimación establecido por las guías de la *American Heart Association* 2015). Por monitoreo se constató en varias oportunidades la presencia de arritmias ventriculares (taquicardia ventricular y fibrilación ventricular recurrentes) que alternaban con actividad eléctrica sin pulso y asistolia durante la reanimación.

1. Residente de Cardiología Clínica.
2. Jefe de Residentes.
3. Jefe de Unidad Coronaria.
4. Jefe de Cardiología Clínica.

Servicio de Cardiología, Hospital Luis C. Lagomaggiore. Mendoza, Argentina.

✉ ***Correspondencia:*** *Dr. Fernando Torres. Irigoyen 45 departamento 3, Tupungato, Mendoza. CP: 5561. fer. torres@live.com.ar*

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 30/11/2017 | **Aceptado:** 02/02/2018

La paciente ingresó a la unidad coronaria para continuar con los cuidados posreanimación vinculada a asistencia respiratoria mecánica, con soporte hemodinámico con drogas vasopresoras (noradrenalina) y con administración de antiarrítmicos endovenosos (amiodarona/sulfato de magnesio).

En el examen físico cardiovascular no presentó hallazgos relevantes. Se observó en el electrocardiograma (ECG) de superficie la presencia de un intervalo QT prolongado sin signos isquémicos ni evidencia de otro patrón arrítmico primario **(Figura 2)**. En el laboratorio se evidenció la presencia de hipopotasemia (2,05 mEq/l), por lo que se procedió a la corrección del mismo. Se realizó un ecocardiograma Doppler donde se observaron todos los parámetros dentro de los límites de la normalidad, sin la presencia de cardiopatía estructural.

La paciente evolucionó favorablemente, lográndose suspender el soporte vasopresor. Posterior a ello presentó nuevamente un episodio de fibrilación ventricular que revirtió a ritmo sinusal tras la desfibrilación.

Durante el examen físico se detectó la presencia de anisocoria derecha por lo que se solicitó interconsulta con el servicio de Neurología quien realizó el diagnóstico de encefalopatía hipóxico isquémica probable por paro cardiorrespiratorio prolongado. Se solicitó una tomografía computarizada de cerebro en la cual se evidenció la presencia de hemorragia intraparenquimatosa extensa con compromiso del polo temporal derecho, compresión del asta lateral de ventrículo derecho con vuelco intraventricular, desviación de la línea media y extensión cortical amplia **(Figura 3)**.

Con diagnóstico de muerte cerebral, se dio aviso al Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI).

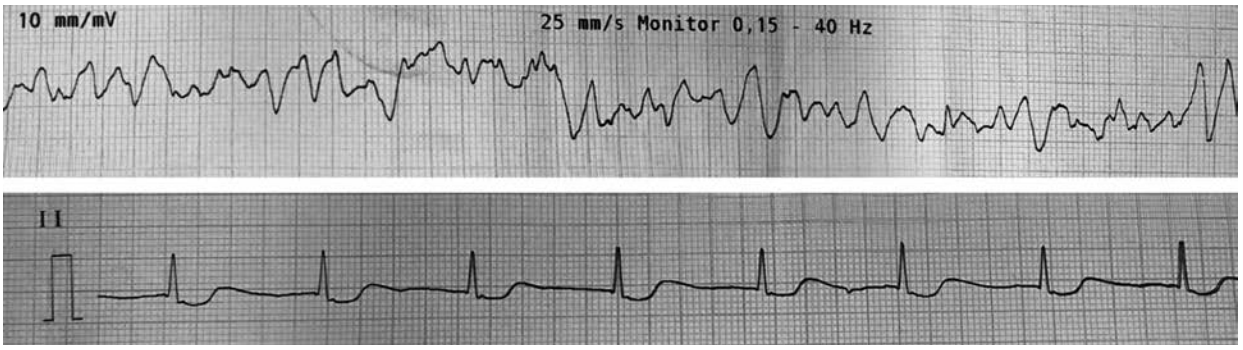


Figura 1. ***Imagen superior:*** *Registro electrocardiográfico donde se evidencia la presencia de fibrilación ventricular.* ***Imagen inferior:*** *Tras maniobras de reanimación se observa ritmo nodal.*

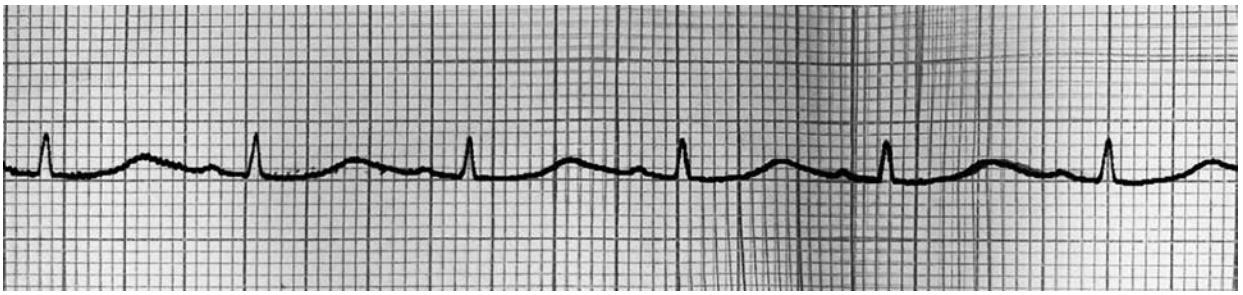


Figura 2. *Registro electrocardiogramaográfico de DII donde se puede evidenciar la presencia de intervalo QT de 500 ms, siendo de 595 ms corregido por fórmula de Bazett.*

DISCUSIÓN

La muerte súbita de causa arritmogénica puede ser la primera manifestación de un síndrome neurovascular agudo, posibilidad que debe ser tenida en cuenta ya que estos pacientes presentan mayor vulnerabilidad de presentar arritmias ventriculares mortales sobre todo durante las primeras 72 hs de dicho suceso[2,3].

Múltiples causas han sido propuestas como el disbalance autonómico cardiovascular evidenciado por la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y del reflejo barorreceptor; por lo que el daño de las estructuras involucradas en el control del sistema nervioso autónomo (SNA) promueven un incremento del tono simpático capaces de generar arritmias ventriculares. Entre las mismas se destaca la corteza insular por su estrecha relación con el SNA, el cual modula la interacción cerebro-corazón precipitando arritmias ventriculares tras el *stroke*. Hay evidencia que soporta la lateralización insular en la regulación de la función cardiovascular, por lo que la corteza insular derecha modula el control autonómico simpático y la izquierda el parasimpático, de manera que lesiones insulares derecha favorecen la aparición de bradicardia y asistolia consecuentes del incremento del tono parasimpático, mientras que lesiones izquierdas favorecen el incremento del tono simpático, prolongando el intervalo QT, precipitando arritmias ventriculares. Aunque esto no se cumple en todas las ocasiones como se puede apreciar en nuestra paciente, que presentó lesión temporal derecha y FV[2,4].

En cuanto al rol de las catecolaminas hay una relación entre la concentración de noradrenalina y el riesgo proarrítmico sugestivo del incremento del tono simpático tras el *stroke*. Este incremento favorece además alteraciones electrolíticas, principalmente hipokalemia e hipomagnesemia, probablemente por estimulación constante de catecolaminas sobre los beta-adrenorreceptores vinculados a la bomba Na^+/K^+-ATPasa, provocando influjo de potasio, lo que resulta en la hipopotasemia, capaces de prolongar el intervalo QT, favoreciendo el desarrollo de taquicardia ventricular polimorfa o fenómenos de R/T (presentes en nuestra paciente)[2].

Otro punto a tener en cuenta es que hasta el 18% de estos pacientes presentan niveles elevados de troponinas (cTn), no revelando el mecanismo subyacente de la lesión (la paciente presentaba cTn T 15 µg/l (valor de referencia <10), poco valorable por las descargas recibidas durante la reanimación. Por lo que, la elevación de las concentraciones séricas de cTn puede ocurrir probablemente sin necrosis o isquemia y por otro lado varias condiciones no agudas y clínicas por ejemplo angina crónica estable, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal, edad avanzada, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda, cardioversión eléctrica, pueden conducir a la elevación de cTn por encima del rango de referencia; pero casi siempre indica un daño miocárdico agudo o crónico, y confieren un peor pronóstico a largo plazo (1,6 veces mayor riesgo de mortalidad por todas las causas durante un período de seguimiento de 1,5 años). Es por este motivo que el criterio clave para distinguir lesión aguda de la lesión miocárdica crónica es la medición en serie la cTn[5-7].

En cuanto a los cambios electrocardiográficos observados durante la fase aguda del accidente cerebrovascular, pueden causar dilemas de diagnóstico y manejo para el clínico. Sobre todo si tenemos en cuenta que a veces reflejan la causa del accidente cerebrovascular (por ejemplo, embolia cerebral después de un infarto agudo de miocardio o en un paciente con fibrilación auricular); pero a menudo son consecuencias directas del accidente cerebrovascular, o son manifestaciones de un trastorno cardíaco preexistente o injuria miocárdica aguda. Entre ellos destacan cambios de repolarización, que comprenden ondas T planas, invertidas o puntiagudas, elevación o depresión del segmento ST, prolongación del intervalo QT, onda Q patológica, anormalidades que pueden semejar isquemia o infarto de miocardio. Si tenemos en cuenta que muchos de estos pa-

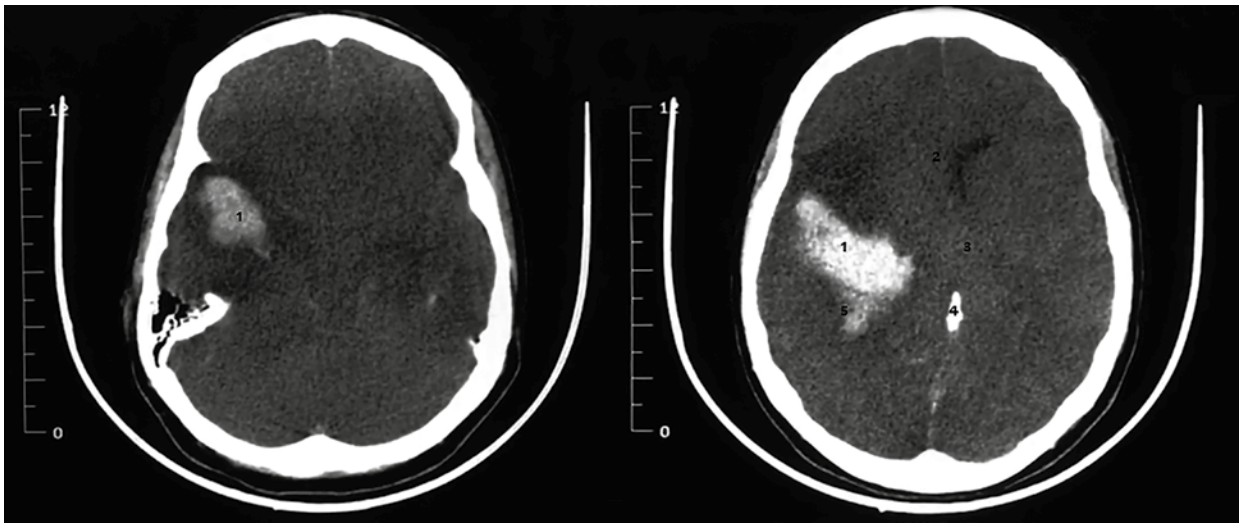


Figura 3. *Tomografía computarizada de cerebro donde se aprecia la presencia hemorragia intraparenquimatosa que compromete el polo temporal derecho (1), con compresión de asta lateral de ventrículo derecho (2), desviación de línea media (3), vuelco interventricular e intehemisférico (4) y extensión cortical amplia (5).*

cientes tienen aterosclerosis coronaria con o sin manifestaciones clínicas previas; resulta crucial distinguir los cambios de ECG causados por lesión neurológica directa de aquello debidos a daño miocárdico concomitante, más aún si tenemos presente que el infarto agudo de miocardio no es infrecuente en el accidente cerebrovascular agudo. Por otro lado, la mala interpretación de los mismos puede llevar intervenciones innecesarias y tal vez peligrosas. Así, los cambios de ECG de tipo isquémico sospechosos de daño cardíaco pueden causar un retraso indebido de la movilización y rehabilitación después un accidente cerebrovascular o un retraso de las intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemorragia intracerebral. Si a esto le sumamos el hecho de que los síntomas o quejas del paciente son de difícil interpretación (afasia, plejías) y que dolor torácico generalmente no se acompaña de daño miocárdico en este contexto. En una revisión sistemática, se evidenciaron los siguientes cambios electrocardiográficos en pacientes con hemorragia intracerebral: prolongación del intervalo QT: 39%; inversión de la onda T: 36%; depresión del segmento ST: 25%; onda Q patológica: 21%. De estos, el 46% ocurrió en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV) y 96% en pacientes con ECV; por lo que ante la presencia de cambios electrocardiográficos, descartar la presencia de enfermedad cardiovascular, principalmente de etiología isquémica resulta fundamental[8].

Es de fundamental importancia ante una muerte súbita arrítmica, además de instaurar los protocolos pertinentes, identificar la etiología causante. En el caso presentado, la arritmia ventricular se vio asociado a una hemorragia intraparenquimatosa cerebral. Si bien es conocida la relación existente entre el accidente cerebrovascular y la generación de arritmias ventriculares, no es una causa que el cardiólogo tenga rutinariamente presente.

CONCLUSIÓN

La muerte súbita arritmogénica puede formar parte de la primera manifestación del síndrome neurovascular agudo, teniendo en cuenta que los pacientes que presentan esta entidad tienen una mayor predisposición a sufrir arritmias ventriculares, aún sin patología cardíaca estructural previa. Por tal motivo creemos necesario que ante la presencia de un cuadro de muerte súbita de etiología desconocida, el cardiólogo clínico debiera replantearse las causas de la misma, considerando no solo la etiología cardíaca en el contexto de arritmias ventriculares malignas sino también otras entidades dentro del amplio espectro de patologías que pueden provocar la muerte súbita de los pacientes, como el accidente cerebrovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Soros P, Hachinski V. Cardiovascular and neurological causes of sudden death after ischaemic stroke. Lancet Neurol. 2012;11(2):179-88.*
2. *Koppikar S, Baranchuk A, Guzmán JC, Morillo CA. Stroke and ventricular arrhythmias. Int J Cardiol. 2013;168(2):653-9.*
3. *Doungporn R, Parunyou J, Pakpoom T, Jongyeol K, Nugent K. Cardiac Arrhythmias and Abnormal Electrocardiograms After Acute Stroke. Am J Med Sci. 2016;351(1):112-8.*
4. *Braunwald E, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald. Tratado de Cardiología: texto de medicina cardiovascular (Décima edición, Cap. 87,1890-1906). España: Editorial Elsevier.*
5. *Scheitz JF, Nolte CH, Laufs U, Endres M. Application and Interpretation of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays in Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2015;46(4):1132-40.*
6. *Andreoli A, Di Pasquale G, Pinelli G, Grazi P, Tognetti F, Testa C. Subarachnoid hemorrhage: frequency and severity of cardiac arrhythmias. A survey of 70 cases studied in the acute phase. Stroke.1987;18(3):558-64.*
7. *Chen Z, Venkat P, Seyfried D, Chopp M, Yan T, Chen J. Brain–Heart Interaction, Cardiac Complications After Stroke. Circulation Research. 2017;121(4):451-68.*
8. *Khechinashvili G, Asplund K. Electrocardiographic Changes in Patients with Acute Stroke: A Systematic Review. Cerebrovascular Disease. 2002;14(2):67-76.*

EVOLUCIÓN INUSUAL DE UNA PATOLOGÍA POCO FRECUENTE

UNUSUAL EVOLUTION OF AN INFREQUENT PATHOLOGY

OMAR TUPAYACHI[1], VICTORIA CRETA[1], EUGENIA AMREIN[1], GUADALUPE FEDERIK[1], JIMENA SANTILLÁN[1], AGUSTINA GINESI[1], TOMAS BERTOLINO[2], CLAUDIO HIGA[3]

RESUMEN

Las fístulas coronarias son una entidad poco frecuente, muchas veces subdiagnosticada, que puede ser de origen congénito o adquirido. Se presentan con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, siendo la mayoría de ellas asintomáticas. Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino con antecedente de dilatación severa del tronco de la coronaria izquierda y de la arteria circunfleja con drenaje hacia la aurícula derecha, que evoluciona desfavorablemente requiriendo un trasplante cardíaco.

Palabras clave: anomalías congénitas, circulación coronaria, fístulas.

ABSTRACT

Coronary fistulas are a rare entity, often underdiagnosed, which may be of congenital origin (and manifest late) or acquired. They present with a wide spectrum of clinical findings, most of them asymptomatic.We present the case of a female patient with a history of severe dilation of the left main coronary artery and of the circumflex artery with drainage to the right atrium, which evolves unfavorably, requiring a heart transplant.

Keywords: congenital abnormalities, coronary circulation, fistulas.

REVISTA CONAREC 2018;34(143):59-60 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

Las fístulas coronarias son una comunicación anómala entre una arteria coronaria y una cámara cardíaca, el seno coronario, venas o arterias pulmonares. Es una entidad poco frecuente, muchas veces subdiagnosticada, que puede ser de origen congénito (y manifestarse tardíamente) o adquirido. El tratamiento es el cierre de la comunicación, que se realiza por vía quirúrgica o endovascular, dependiendo de la complejidad de la fístula y de la patología asociada[1].

Se presenta el caso de una paciente que presentaba una fístula congénita entre la arteria circunfleja y la aurícula derecha. Fue sometida a tratamiento endovascular y quirúrgico, ambos fallidos. Evolucionó posteriormente con insuficiencia cardíaca crónica.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 60 años, con antecedente de dilatación severa del tronco de la coronaria izquierda y de la arteria circunfleja con drenaje hacia la aurícula derecha diagnosticada a los 47 años. Se realizó en dos oportunidades embolización de dicha fístula por vía percutánea con resultado fallido y posteriormente una intervención quirúrgica con cierre del orificio distal con parche. Como medicación habitual presentaba furosemida 80 mg, espironolactona 25 mg, enalapril 5 mg y acenocumarol 4 mg.

Evolucionó con fibrilación auricular permanente e insuficiencia cardíaca avanzada con múltiples reinternaciones, insuficiencia mitral e hipertensión pulmonar severa a pesar del tratamiento médico óptimo.

Requirió tratamiento con diuréticos endovenosos e inotrópicos, de forma permanente. Se ingresó a la paciente en lista de trasplante cardíaco de urgencia.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

a. **Cinecoronariografía (año 2004):** dilatación severa de tronco coronario izquierdo y circunfleja fistulizando hacia aurícula derecha **(Figura 1)**.
b. **Ecocardiograma con estrés ergométrico (año 2010):** estudio suficiente. Negativo para isquemia miocárdica. Hipertensión pulmonar intraesfuerzo.
c. **Ecocardiograma Doppler (año 2014):** dilatación ventricular izquierda con función sistólica conservada, restricción de la apertura mitral por compresión extrínseca de aneurisma en arteria circunfleja generando insuficiencia severa, función ventricular derecha conservada. PSAP 80 mmHg.
d. **Angiotomografía**:. Fístula de la arteria circunfleja con drenaje a la aurícula derecha. **(Figura 2)**.

Finalmente, se realizó trasplante cardíaco ortotópico con anastomosis bicava, de forma exitosa.

DISCUSIÓN

Las fístulas coronarias son anomalías poco frecuentes, consistentes en un trayecto anómalo que comunica una arteria coronaria con alguna de las cavidades cardíacas o con alguno de los vasos situados alrededor del corazón sin interposición de un lecho capilar. Se las clasifica en fístula coronaria cameral, cuando la fístula termina en una cavidad cardíaca, y fístula arteriovenosa coronaria cuando la fístula termina en una estructura venosa[2]. Tienen una incidencia de 0,05% a

1. Residente de Cardiología Clínica
2. Jefe de Residentes de Cardiología Clínica
3. Jefe de Unidad Coronaria.

Hospital Alemán de Buenos Aires.

✉ ***Correspondencia:*** *Dr. Omar Tupayachi. Humahuaca 3585 2do I.*

omartupayachi.v89@gmail.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 01/12/2017 | **Aceptado:** 02/02/2018

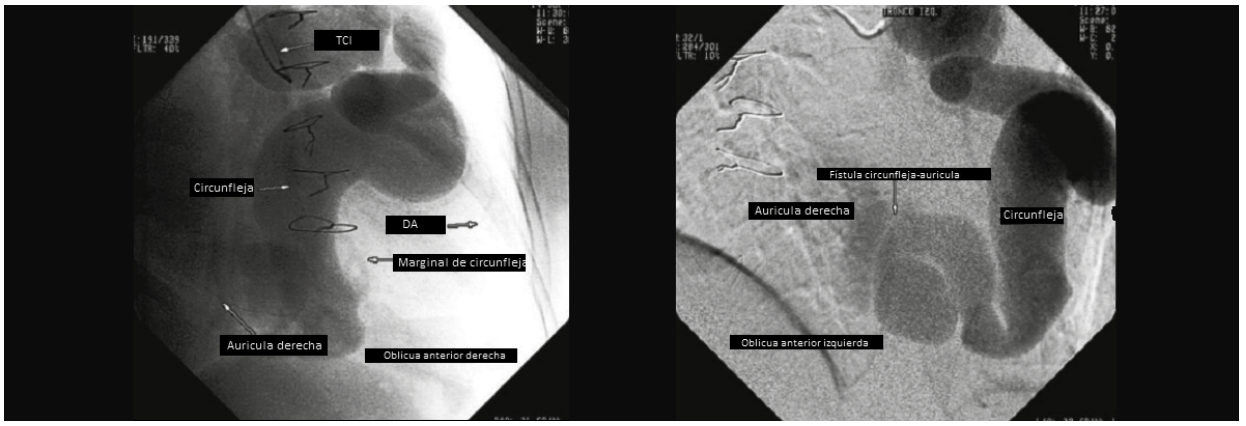


Figura 1. *Cinecoronariografía con dilatación severa de tronco coronario izquierdo y circunfleja fistulizando hacia la aurícula derecha.* ***TCI:*** *tronco de coronaria izquierda.* ***DA:*** *descendente anterior.*

0,9% en las distintas series, y se observan en el 0,15% de los pacientes a los que se les realiza una coronariografía. Debido a su baja incidencia, muchas veces son subdiagnosticadas, atribuyendo los síntomas a otras causas. Se presentan con un amplio espectro de hallazgos clínicos, siendo la mayoría de ellas asintomáticas[3].

Con el correr del tiempo, la arteria coronaria que da origen a la fístula se dilata progresivamente, lo cual puede evolucionar a la formación de aneurisma, ulceración o rotura de la íntima, degeneración de la media, aterosclerosis, calcificación, trombosis mural u obstrucción de las ramas. Los pacientes mayores de 20 años pueden presentar complicaciones hasta en el 35% de los casos. Entre dichas complicaciones se encuentran la isquemia miocárdica, rotura de los músculos papilares de la válvula mitral, insuficiencia cardíaca congestiva por sobrecarga de volumen, endocarditis infecciosa, muerte súbita o enfermedad valvular (tanto aórtica como mitral).

La mayoría de las fístulas se originan en la coronaria derecha y suelen drenar en cavidades derechas, preferentemente en ventrículo derecho; hasta un 24% de los pacientes presentaron drenaje a la aurícula derecha o venas centrales[4].

El estudio diagnóstico de elección sigue siendo la coronariografía, aunque hoy en día también se puede contar con la resonancia magnética y la tomografía con reconstrucción 3D para una mejor evaluación anatómica. Presentan una morbimortalidad significativa y el cierre de las fístulas es recomendado en pacientes sintomáticos, ya sea mediante tratamiento percutáneo con embolización transcatéter de la fístula, o quirúrgico con cierre de la misma con parche o puntos de sutura. El trasplante cardíaco puede ser la última opción terapéutica en los casos de insuficiencia cardíaca refractaria[5].

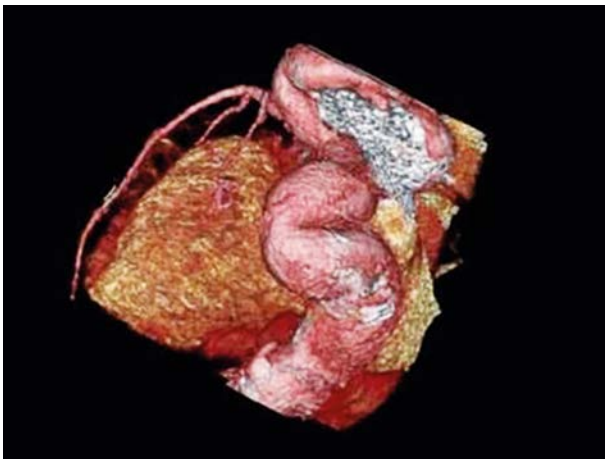


Figura 2. *Angiotomografía con reconstrucción volumétrica. Fístula de la arteria circunfleja con drenaje a la aurícula derecha.*

CONCLUSIÓN

Se presentó el caso de una paciente de 60 años con una fístula coronario-cameral (de arteria circunfleja a aurícula derecha), que originó insuficiencia cardíaca congestiva con hipertensión pulmonar severa. Cuando el paciente se encuentra sintomático, la conducta debe ser cerrar la fístula, ya sea mediante vía hemodinámica o quirúrgica. La falta de intervención precoz deviene en empeoramiento del pronóstico del paciente, a punto de que el daño puede volverse irreversible. Es el caso de nuestra paciente, que requirió la realización de un trasplante cardíaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Barriales R, Morís C, López Muñiz A, Hernández LC, San Román L, Barriales V, et al. Anomalías congénitas de las arterias coronarias del adulto descritas en 31 años de estudios coronariográficos en el Principado de Asturias: principales características angiográficas y clínicas. Rev Esp Cardiol. 2001;54(3):269-81.*
2. *Mavroudis C, Backer CL, Rocchini AP, Muster AJ, Gevitz M. Coronary artery fistulas in infants and children: a surgical review and discussion of coil embolization. Ann Thorac Surg. 1997;63(5):1235-42.*
3. *Fernandes ED, Kadivar H, Hallman GL, Reul GJ, Ott DA, Cooley DA. Congenital malformations of the coronary arteries: the Texas Heart Institute experience. Ann Thorac Surg. 1992;54(4):732-40.*
4. *Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. Cathet Cardiovasc Diagn. 1990;21(1):28-40.*
5. *Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2008;118(23):2395-2451.*

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES DE LA REVISTA DEL CONSEJO ARGENTINO DE RESIDENTES DE CARDIOLOGÍA

RULES OF PUBLICATIONS OF CONAREC JOURNAL

La *Revista del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC)* publica artículos sobre temas relacionados con la Cardiología en su más amplio sentido.
La *Revista CONAREC* es una publicación bimestral de marzo a diciembre (cinco números anuales) con objetivos asentados en la divulgación de material científico y educativo sobre la especialidad.
La publicación es de tipo impresa y electrónica (www.revistaconarec.com.ar), ambas de acceso gratuito. La distribución se realiza a nivel nacional y está dirigida a residentes y concurrentes de Cardiología, así como a cardiólogos clínicos e intervencionistas, técnicos en Cardiología, centros asistenciales, asociaciones científicas, bibliotecas y facultades de Medicina.
Los principios editoriales de la revista se basan en las recomendaciones para manuscritos enviados a revistas Biomédicas *(Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals)* redactadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas *(Internacional Comittee of Medical Journal Editors – ICMJE)* en su más reciente actualización, disponible en www.icmje.org.

ORIGINALIDAD DEL MATERIAL

Los artículos enviados deben ser originales e inéditos. No serán aceptados trabajos que se encuentren publicados o en evaluación en otras revistas científicas tanto en el mismo como en distinto idioma.

Artículos duplicados. Se consideran artículos duplicados aquellos que contienen material que ya ha sido publicado en su totalidad o en gran parte, o se encuentra incluido en o estrechamente vinculado a otro trabajo que ha sido enviado o aceptado para su publicación en otra revista. Estos artículos no serán aceptados para su publicación.

Publicaciones secundarias. La publicación secundaria de material publicado en otras revistas puede ser justificable y beneficiosa, especialmente cuando se intenta transmitis información relevante a la mayor audiencia posible (ej: guías de práctica clínica, registros con datos nacionales sobre patologías prevalentes en materia de salud pública). Los artículos se considerarán para publicación secundaria siempre y cuando se ajusten a las recomendaciones ICMJE y los editores de ambas revistas lo aprueben. Además debe ser debidamente aclarado en el texto que ya ha sido publicado en todo o en parte y deber citarse adecuadamente la publicación original.

ÉTICA

Los trabajos clínicos experimentales que sean enviados para su evaluación deben elaborarse respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica desarrolladas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial revisada recientemente (www.wma.net/es/policy) y deben haber sido aprobados por un Comité de Ética institucional o regional responsable en experimentación humana. En el caso de utilización de animales de laboratorio, deberá ajustarse a las normas de la Sociedad Americana de Fisiología. Los autores de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (www.icmje.org).

PROTECCIÓN DE LA PRIVACIDAD DE LOS PACIENTES

No pueden publicarse descripciones, fotografías u otros detalles que contribuyan a identificar al paciente, a menos que esta información sea indispensable para la exposición del material; en ese caso, el paciente o el padre o tutor de los menores de edad expresarán su consentimiento por escrito, el cual deberá adjuntarse.

REGISTRO DE ENSAYOS CLÍNICOS

La *Revista CONAREC* apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de Salud (OMS) y del ICMJE, reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayos Clínicos validados por los criterios establecidos por la OMS e ICMJE. El número de identificación se deberá consignar al final del resumen.

SECCIONES

Artículos originales
Son trabajos científicos o educativos de investigación básica o clínica original. Debe seguir la estructura "IMRD", es decir, debe tener Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión (véanse las normas de publicación ICMJE). Además son necesarias una Conclusión y Referencias bibliográficas. Cuando la situación lo amerite, se pueden agregar Agradecimientos y un Apéndice adjunto.
Condiciones: texto general hasta 5.000 palabras, resumen hasta 500 palabras, 3-6 palabras clave, tablas más figuras hasta 8, referencias hasta 40, autores hasta 10.

Revisión anual
La Revisión Anual consiste en un tema relevante de la especialidad que será desarrollado durante todo el año en cada volumen. Será escrita por profesionales destacados, Miembros Honorarios o del Comité Asesor del CONAREC a pedido del Comité de Redacción.
Condiciones: texto general hasta 5.000 palabras, resumen hasta 500 palabras, 3-6 palabras clave, tablas más figuras hasta 8, referencias hasta 40, autores hasta 3.

Revisión por expertos
Son artículos sobre temas relevantes de la especialidad solicitados por el Comité de Redacción a autores de reconocida trayectoria (nacionales o extranjeros). Excepcionalmente podrán ser considerados para publicación artículos no solicitados por el Comité siempre y cuando se ajusten al presente reglamento.
Condiciones: texto general hasta 5.000 palabras, resumen hasta 500 palabras, 3-6 palabras clave, tablas más figuras hasta 8, referencias hasta 40, autores hasta 3.

Médicos de Guardia
Son artículos sobre el manejo racional y protocolizado de diferentes circunstancias que se presentan en la práctica diaria. Son revisados y consensuados previamente con especialistas en el tema, que culminan con un diagrama de flujo sobre el manejo diagnóstico-terapéutico de la patología.
Condiciones: texto general hasta 3.000 palabras, resumen hasta 150 palabras, tablas más figuras hasta 6, referencias hasta 20, autores hasta 8.

Caso clínico
Es la descripción de un caso clínico de características inusuales, que incluye su abordaje diagnóstico y terapéutico, y su resolución final. Debe acompañarse de una introducción, una discusión bibliográfica y las conclusiones pertinentes.
Condiciones: texto general hasta 2.000 palabras, resumen hasta 350 palabras, tablas más figuras hasta 5, referencias hasta 20, autores hasta 10.

Imágenes en Cardiología
Son imágenes, no necesariamente excepcionales, pero sí ilustrativas, que deben ir acompañadas de una leyenda explicativa, un resumen del caso clínico y una breve reseña bibliográfica.
Condiciones: texto general hasta 1.200 palabras, resumen hasta 350 palabras, figuras hasta 8, referencias hasta 10, autores hasta 10.

Editoriales
Son comentarios y/o análisis de un artículo publicado en el número de la revista en el que aparece y es solicitado por el Comité de Redacción a un autor experto en el tema. Asimismo, pueden solicitarse comentarios sobre temas no relacionados con un artículo en particular.
Condiciones: texto general hasta 1.200 palabras, referencias hasta 10.

Monografía seleccionada
Son monografías seleccionadas y/o premiadas por el Comité Científico de la última Jornada Interresidentes de Cardiología, adaptadas para la publicación en la revista (ver normas de publicación ICMJE).
Condiciones: texto general hasta 10.000 palabras, resumen hasta 500 palabras, 3-6 palabras clave, tablas más figuras hasta 10 y referencias hasta 100.

Selección de artículos relevantes, guías y consensos publicados
La selección del material estará a cargo de miembros del Comité de Redacción teniendo en cuenta las principales revistas nacionales e internacionales.
Condiciones: se confeccionará una lista en la que conste el título del artículo seleccionado y la correspondiente cita de la revista en la que fue publicado según las normas generales de publicación de CONAREC.

Agenda CONAREC
Serán publicadas las actividades más importantes correspondientes al bimestre de la edición.

RECEPCIÓN, EVALUACIÓN Y PUBLICACIÓN DE ARTÍCULOS

El envío del artículo (texto, tablas y figuras) debe realizarse por correo electrónico a **conarecrevista@gmail.com** consignando en el asunto la sección a la que corresponda. Cada manuscrito recibido será examinado por el Comité de Redacción con la supervisión del Comité Asesor y de ser adecuado a las normas de publicación será evaluado por dos árbitros externos especializados en el tema en forma doble ciego: el material será enviado a estos últimos sin consignar el nombre de los autores ni el centro al que pertenecen. Si los revisores consideran necesaria la realización de modificaciones, se enviarán las sugerencias al autor responsable preservando la identidad del revisor. El autor recibirá una respuesta preliminar dentro de los 3 meses de remitido el manuscrito correctamente, debiendo realizar los cambios sugeridos a la brevedad y reenviar el material para su nueva evaluación. Finalmente, se notificará al autor responsable sobre la aceptación o el rechazo del manuscrito.
El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir, con el consentimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de edición de la revista.
Aprobada la publicación del trabajo, CONAREC retiene los derechos de autor para su reproducción total o parcial.

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

El artículo debe estar escrito en castellano, en un procesador de texto Word (Microsoft®) o similar (con formato compatible) y guardado con extensión *.doc o *.docx. El tamaño de la página debe ser A4 o carta, con doble espacio interlineado, márgenes de 25 mm con texto justificado y con tamaño de letra de 12 puntos tipo Times New Roman. Las páginas se numerarán en forma consecutiva comenzando con la portada.
Cada artículo debe ser presentado con una **primera página** que debe contener: a) título del artículo en mayúscula con negrita; b) apellido y nombres completos de los autores; c) institución en que se desempeñan; d) cargos que ocupan; e) título abreviado para cabeza de página; f) título en inglés; g) número total de palabras del artículo, sin las referencias bibliográficas; h) número de palabras del resumen; i) nombre y dirección completa, código postal y dirección de correo electrónico del autor con quien se deba mantener correspondencia; j) declaración de la existencia o no de conflictos de intereses.
Para consignar los nombres de los autores, se debe colocar el apellido seguido por el nombre de pila y la inicial del segundo si lo tuviere, separado por punto y coma del siguiente (por ejemplo: Herrera Paz Juan J; Thierer Jorge). Continuado con punto seguido el lugar donde se realizó el trabajo. Debajo se debe colocar el lugar donde desempeña su tarea laboral y cargo que ocupa cada uno de los autores señalado con notas al pie, usando números consecutivos. Quienes figuren como autores deben haber participado en la investigación o en la elaboración del manuscrito y hacerse públicamente responsables de su contenido, adaptándose a las normas para la autoría expuestas por la IMCJE.
La **segunda página** debe incluir a) resumen en español; b) palabras clave en español; c) resumen en inglés americano (*abstract*); d) palabras clave en inglés (keywords); e) número de identificación en el registro de Ensayos Clínicos cuando corresponda.
Las palabras clave deben ser términos incluidos en la lista del Index Medicus (Medical Subject Headings – MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). Para la selección de estos se recomienda visitar los siguientes enlaces: http://www.nlm.nih.gov/mesh/2014/mesh_browser/MBrowser y http://decs.bvs.br
Luego, en la **tercera página**, se debe desarrollar el contenido del manuscrito de acuerdo con las especificaciones de cada tipo de artículo, iniciando una nueva página para cada sección. Cada sección de la estructura "IMDR" debe ir con negrita mayúscula, mientras que las siguientes subsecciones dentro de la estructura IMDR deben ir con negrita tipo título separadas de las secciones por espacio simple.

Unidades de medida
Como unidades de medida se utilizarán las del sistema métrico decimal, usando comas para los decimales. Todas las mediciones clínicas, hematológicas y químicas deben expresarse en unidades del sistema métrico y/o UI, aclarando, cuando sea necesario, los rangos de referencia del laboratorio que realizó las determinaciones.

Abreviaturas
Solo se utilizarán las abreviaturas comunes, evitándose su uso en el título y en el resumen. La primera vez que se empleen irán precedidas por el término completo, excepto que se trate de unidades de medida estándar.

Tablas y Figuras
Las tablas y figuras deben presentarse en hojas individuales y se enumerarán consecutivamente con números arábigos (1, 2, etc.) según el orden que fueron citadas en el texto, con un título breve para cada una de ellas. Deben ser rotuladas con la palabra Tabla o Figura en negrita continuada por el número correspondiente de figura o tabla. Todas las abreviaturas de la tabla no estandarizadas deben explicarse. Las notas aclaratorias deben ir al pie de la tabla utilizando los siguientes símbolos en esta secuencia: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡, etc.
Las figuras deben estar en formato TIFF, PSD o JPEG, a 300 dpi en formato final. Deben ser numeradas correlativamente con una leyenda explicativa en hoja aparte. El tamaño usual de las fotografías debe ser de 127x173 mm. Los títulos y las explicaciones detalladas se colocan en el texto de las leyendas y no en la ilustración misma.

Referencias bibliográficas
Las referencias bibliográficas solo se limitarán a citar a aquellos artículos originales directamente relacionados con el trabajo, evitándose mencionar artículos de revisión sobre el tema expuesto. Se enumerarán las referencias de manera consecutiva con números arábigos entre paréntesis. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más de seis, el sexto será seguido de la expresión "et al". Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el Index Medicus. Ejemplos según tipo de publicación a citar:

1. Registro de Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos efectuados durante el período 2006-2007. Colegio Argentino de Cardioangiólogos Intervencionistas (CACI). Disponible en http://www.caci.org.ar/addons/3/158.pdf. Consultado el 01/01/2009. (Para páginas web).
2. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, Khan S, Kwasny MJ, Fought AJ, et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. Eur J Heart Fail. 2012;14(3):302-11. (Para revistas en inglés).
3. Guardiani F, Mana M, Vázquez R. Trombosis simultánea en el infarto agudo de miocardio. Pancoronaritis. Rev Conarec. 2008;30(96):290-92. (Para revistas en español).
4. Braverman A, Thompson R, Sanchez L. Enfermedades de la aorta. En: Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P. *Braunwald, Tratado de Cardiología: texto de medicina cardiovascular* (2013, Novena edición, 1324-1354). España: Editorial Elsevier. (Libro).

APÉNDICE - ESTRUCTURA "IMRD"

Introducción. Establece el propósito del artículo y realiza el resumen de los fundamentos lógicos para la observación del estudio. Da únicamente las referencias estrictamente pertinentes. Se presentan los objetivos del trabajo, y se resumen las bases para el estudio o la observación. No debe incluir resultados o conclusiones del trabajo.

Materiales y métodos. Incluye una descripción de: a) La selección de los sujetos estudiados y sus características. b) Los métodos, aparatos y procedimientos; en estudios clínicos se informarán detalles del protocolo (población estudiada, intervenciones efectuadas, bases estadísticas). c) Guías o normas éticas seguidas. d) Descripción de los métodos estadísticos utilizados. Describe claramente la selección de los sujetos destinados a la observación y la experimentación (pacientes o animales de laboratorio, incluido grupo de control). Debe identificar edad, sexo y otras características relevantes de la población, los métodos, aparatos (proporcionar el nombre, dirección de la empresa que lo produce) y procedimientos con suficientes detalles que permitan a otros investigadores la reproducción de los resultados. Deben mencionarse las drogas y las sustancias químicas, incluidos nombre químico, dosis y vías de administración.
Dentro de esta sección deberá aclararse, si correspondiera, el análisis estadístico realizado, así como el programa utilizado para ello, y el nivel de significancia preestablecido. Los trabajos clínicos aleatorizados (randomizados) deberán presentar información sobre los elementos más importantes del estudio, que contengan el protocolo y la hoja de flujo de la inclusión de los pacientes, y además deberán seguir los lineamientos del CONSORT (consúltese el artículo en la página web de instrucciones de la revista). Los autores que presentan revisiones deberán incluir una sección en la que se describan los métodos utilizados para la ubicación, la selección y la síntesis de datos; estos métodos deberán figurar abreviados en el resumen.

Resultados. Los resultados deben presentarse con una secuencia lógica en el texto, las tablas y las ilustraciones. No se deben repetir en el texto todos los datos de las tablas o las ilustraciones, debiendo destacar solo las observaciones importantes. Las tablas y las figuras deben utilizarse en el número estrictamente necesario para explicar el material y para valorar su respaldo. Se recomienda emplear gráficos como alternativa para las tablas con numerosas entradas.

Discusión. Resalta los aspectos nuevos e importantes del estudio, las conclusiones de ellos derivadas, y su relación con los objetivos que figuran en la Introducción. No se debe repetir información que ya figure en otras secciones del trabajo. Evitar declaraciones de prioridad y referencias a trabajos aún no completados. Incluir los hallazgos, sus implicaciones y limitaciones, incluso lo que implicaría una futura investigación. Relacionar las observaciones con las de otros estudios importantes.
Las conclusiones deben estar relacionadas con los objetivos del estudio. Se deben evitar informes no calificados y conclusiones que no estén completamente respaldados por los datos. Los autores deben evitar dar informaciones sobre costos-beneficios económicos a menos que el artículo incluya datos económicos y su análisis. Plantear otras hipótesis cuando esté justificado, pero rotuladas claramente como tales. Las recomendaciones pueden incluirse cuando resulten apropiadas.

Agradecimientos. Precediendo a la bibliografía; si cabe se citarán: reconocimiento por apoyo técnico, aportes financieros, contribuciones que no lleguen a justificar autoría. En estos casos los autores serán responsables de contar con el consentimiento escrito de las personas nombradas.

Apéndice. En esta sección, de carácter opcional, deberá incluirse todo aquel material no contemplado en los apartados previos, y que resulte necesario o facilite la comprensión del manuscrito remitido. Ejemplo de esto son los formularios empleados para llevar adelante una encuesta, ilustraciones de una maquinaria empleada para una determinada tarea, o similar.