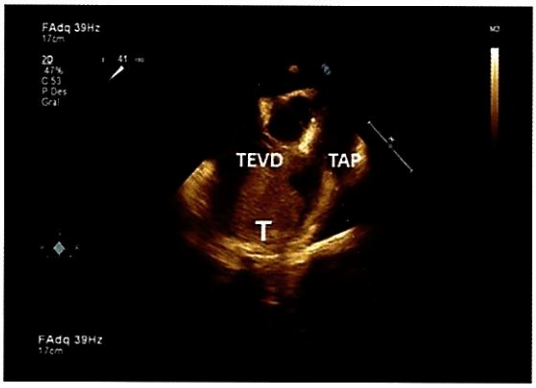
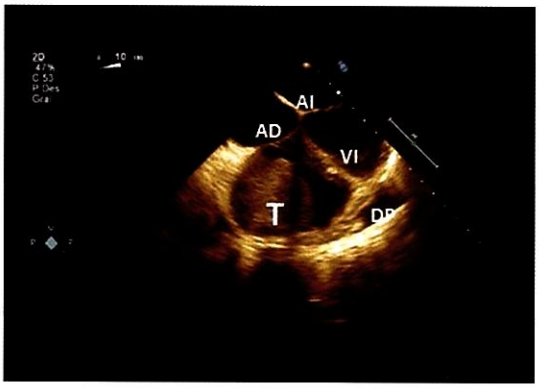
REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Publicación oficial trimestral de la Federación Argentina de Cardiología
Buenos Aires, Argentina

Vol. 43 | N° 4
Octubre-Diciembre
2014





Versión electrónica:
ISSN 1666-5694
www.fac.org.ar/revista

Versión Impresa:
ISSN 0326-646X

La Revista de la Federación Argentina de Cardiología, adhiere a los principios éticos del Grupo Heart.

Full English text available

EDITORIALES
¿Es el ECG una herramienta útil en el diagnóstico precoz de complicaciones perianulares en la endocarditis infecciosa?
Luciano Citta

ARTÍCULO DE OPINIÓN
Péptidos natriuréticos. ¿Un cambio de paradigma?
Daniel Piskorz

ARTÍCULO DE REVISIÓN
Valor de la ecocardiografía en la insuficiencia mitral. "Evaluación funcional como guía terapéutica"
Pablo Senatra

ARTÍCULOS ORIGINALES
Hallazgos bioquímicos y ateroescleróticos en una colonia de ratones deficientes en apolipoproteina E ¿Un modelo posible?
Aída Aguilera y col

Tratamiento contemporáneo del síndrome coronario agudo en pacientes octogenarios. Aplicabilidad de las recomendaciones actuales
Miguel Hominal y col

Predictores electrocardiográficos de complicaciones de la endocarditis infecciosa
Santiago Popilovsky y col

Estudio comparativo de CKMB y Troponinas cardíacas en pacientes con posible síndrome coronario agudo sin elevación del ST
Hugo Ramos y col

REGISTROS
Registro Nacional permanente de enfermedades cardiovasculares para el monitoreo de políticas públicas. Estudio piloto de infarto agudo de miocardio con elevación del ST (ARGEN-IAM-ST)
FAC, SAC y CETIFAC

ARTÍCULO ESPECIAL
Desfibrilación: Hacia la forma de onda óptima
Gustavo Carranza

CASOS CLÍNICOS
¿Doble arco aórtico o arco aórtico derecho con subclavia izquierda aberrante?
Ariel González Figueredo y col

Angioma epiteliode gigante de ventrículo derecho
María Ortega Armas y col

IMÁGENES
Estenosis infundibular del tracto de salida del ventrículo derecho con dilatación aneurismática de la arteria pulmonar
Esteban Quarchioni y col

Pentalogía de Fallot en un adulto joven. Reporte de un caso de necropsia
Luis Herrera y col

Indizada en
- **Latindex**
- **Free Medical Journals**
- **Scopus**
- **Periódica UNAM**
- **IMBIOMED**

Fundada en 1970

Etiles 25
EPLERENONA 25 mg

Etiles 50
EPLERENONA 50 mg

EN INSUFICIENCIA CARDÍACA EN TODAS LAS CLASES FUNCIONALES DESDE EL PRINCIPIO

VENTAJAS

- Reducción de mortalidad en pacientes post-infarto con insuficiencia cardíaca o deterioro de la función ventricular.
- Reducción de mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en clase funcional II.
- Favorece el remodelamiento ventricular y vascular.
- Comparado con espironolactona:
  - Sin interferencia por los alimentos
  - Menos efectos adversos, disfunción sexual y ginecomastia







Comprimidos Ranurados



Presentación:

Etiles 25-50 - Eplerenona 25-50 mg
x 30 comprimidos recubiertos

IMPORTANTES DESCUENTOS:

Asistencia Solidaria | PAMI 50% DESCUENTO | DESCUENTO OBRAS SOCIALES Y PREPAGAS

MEDICAMENTOS CON CALIDAD TOTAL
Laboratorios Bernabó S.A. • Terrada 2346 - C1416ARZ - CABA • Tel.: 4501-3213/18 int. 280
Fax: 4501-6426 • E-mail: cientifico@laboratoriosbernabo.com • www.laboratoriosbernabo.com •

Laboratorios Bernabó
www.laboratoriosbernabo.com

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Volúmen 43 Nº 4
Octubre - Diciembre 2014
ISSN 0326-646X

Autoridades de la Revista

Editor en Jefe
Héctor Luciardi

Editores Asociados
Daniel Piskorz
Luis Guzmán
Armando Pacher

Editores Consultores
Gianni Tognoni
Juan Badimon

Editor de Suplementos
Daniel Piskorz

REVAFAC
Sofía Berman

Comité Editorial Nacional

Luis Aguinaga (*Tucumán*)
Raúl Altman (*Buenos Aires*)
Carlos Baudino (*Córdoba*)
Carlos Becker (*Santa Fe*)
Juan Beloscar (*Rosario*)
Mario Bendersky (*Córdoba*)
Sofía Berman (*Tucumán*)
Daniel Boccardo (*Córdoba*)
Julio Bono (*Córdoba*)
Raul Breglia (*Córdoba*)
Edmundo Cabrera Fischer (*Buenos Aires*)
Horacio Cingolani (*La Plata*)
Eduardo Conci (*Córdoba*)
Daniel Corsiglia (*La Plata*)
Carlos Cuneo (*Salta*)
Sergio Chain (*Tucumán*)
Luis De La Fuente (*Buenos Aires*)
Julio De La Riva (*Córdoba*)
Fernando De La Serna (*Tucumán*)
Rafael Díaz (*Rosario*)
Adrián D'Ovidio (*San Juan*)
Eduardo Escudero (*La Plata*)
Fernando Faccio (*Santa Fe*)
Eduardo Farias (*Corrientes*)
Gabriela Feldman (*Tucumán*)
Francisco Femenia (*Mendoza*)
Arturo Fernandez Murga (*Tucumán*)
Jorge Garguichevich (*Rosario*)
Luis Guzmán (*Córdoba*)
Sergio Hauad (*Tucumán*)
Emilio Kuschnir (*Córdoba*)
Juan C. Linares Casas (*Rosario*)
Lilia Lobo Márquez (*Tucumán*)
Roberto Lombardo (*Entre Ríos*)
Hugo Londero (*Córdoba*)
Ricardo López Santi (*La Plata*)
Alberto Lorenzatti (*Córdoba*)
Stella Macín (*Corrientes*)
Felipe Martínez (*Córdoba*)
José Milei (*Buenos Aires*)
Juan Muntaner (*Tucumán*)
Ricardo Obregón (*Corrientes*)
Marcelo Orías (*Córdoba*)
Raul Ortego (*Mendoza*)
Armando Pacher (*Entre Ríos*)
Jorge Pasca (*Buenos Aires*)
Eduardo Perna (*Corrientes*)
Sergio Perrone (*Buenos Aires*)
Ricardo Pichel (*Buenos Aires*)
Daniel Piskorz (*Rosario*)
Juan Plastino (*La Plata*)
Adolfo Poliche (*Tucumán*)
Domingo Pozzer (*Corrientes*)
Aldo Prado (*Tucumán*)
Hugo Ramos (*Córdoba*)
José L. Ramos (*Rosario*)
Osvaldo Robiolo (*Rosario*)
Alberto Robredo (*Salta*)
Ricardo Ronderos (*La Plata*)
José Sala (*Córdoba*)
Alberto Sampaolesi (*Córdoba*)
Felipe Somoza (*Córdoba*)
Walter Stoermann (*San Juan*)
Miguel Tibaldi (*Córdoba*)
Eduardo Valeff (*La Plata*)
Jorge Vilarino (*Venado Tuerto*)

Comité Editorial Internacional

Juan Badimon (*USA*)
Josep Brugada (*España*)
Alain Carpentier (*Francia*)
Juan Chachques (*Francia*)
Mario Cazzaniga (*España*)
Costantino Costantini (*Brasil*)
Adolfo De Bold (*Canadá*)
Alejandro De La Sierra (*España*)
Marcelo Di Carli (*USA*)
Edgardo Escobar (*Chile*)
Valentin Fuster (*USA*)
Mario García (*USA*)
Carlos García Guevara (*Cuba*)
Mario Gonzalez (*USA*)
Magda Heras (*España*)
Vicente Lahera (*España*)
Robert Lang (*USA*)
Radi Macruz (*Brasil*)
Marco A. Martínez Ríos (*México*)
Carlos Martínez Sanchez (*México*)
Alberto Morganti (*Italia*)
Manlio Márquez Murillo (*México*)
Natesa Pandian (*USA*)
Andrés Pérez Riera (*Brasil*)
Leonard Reisen (*Israel*)
Alfredo Romero Dávalos (*Bolivia*)
David Rush (*Canadá*)
Julio Sandoval Zárate (*México*)
Julián Segura (*España*)
Gianni Tognoni (*Italia*)
Héctor Ventura (*USA*)
Raúl Weiss (*USA*)

PUBLICACIÓN TRIMESTRAL DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA
Propiedad intelectual Nº 157282
Gerencia Editorial: Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (011) 4866 5910 / (011) 4862 0935. mesadirectiva@fac.org.ar
Editorial FAC: edifac@fac.org.ar / **Editor:** luciardi@fac.org.ar / hectorlucasluciardi@gmail.com / **www.fac.org.ar**
Diseño: Carolina Cugliandolo. www.cdldesign.com.ar
Tirada de ésta edición: 5000 ejemplares
Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista.

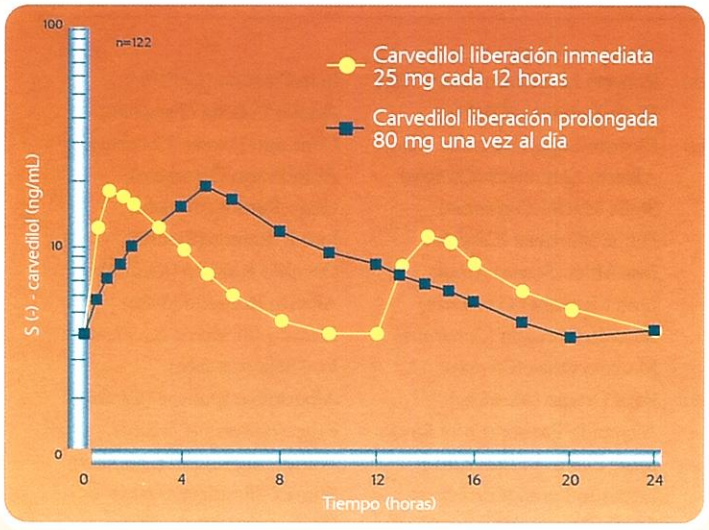
Filten® LP

CARVEDILOL 10-20-40-80 MG

MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Primer carvedilol en microgránulos de liberación prolongada

- Farmacocinética de carvedilol de liberación prolongada vs. carvedilol de liberación inmediata[1]



Molécula aprobada por FDA



- Eficacia sostenida y control de la HTA durante las 24hs.[1]
- Tabla de equivalencias a Filten®LP[2]

Dosis diaria de comprimidos de carvedilol		Dosis diaria de las cápsulas de FILTEN® LP
3.125 MG (2 veces al día)	→	10 MG (1 vez al día)
6.25 MG (2 veces al día)	→	20 MG (1 vez al día)
12.5 MG (2 veces al día)	→	40 MG (1 vez al día)
25 MG (2 veces al día)	→	80 MG (1 vez al día)

TOMA 1 DIARIA

Presentaciones:
Envases con 28 y 30 cápsulas con microgránulos de liberación prolongada, conteniendo 10, 20, 40 y 80 mg de carvedilol.

pami 60% INSSJP · IOMA · RECETARIO SOLIDARIO

1. Frishman WH y col; Controlled-release carvedilol in the management of systemic hypertension and myocardial dysfunction; Vasc Health Risk Manag 2008;4(6):1387-400. 2. Prospecto Filten LP - Gador S.A. - Fecha última revisión ANMAT: Abr. 2009.

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO *Compromiso Argentino*

GADOR EN CARDIOLOGÍA

Gador *Al Cuidado de la Vida*

http://www.gador.com.ar

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Volúmen 43 Nº 4
Octubre - Diciembre 2014
ISSN 0326-646X

Autoridades Mesa Directiva 2014

Presidente
Miguel Angel Tibaldi
Vicepresidente 1º
Gustavo Cerezo
Vicepresidente 2º
Narcisa Gutiérrez

Secretario
Horacio Simondi
Pro-Secretario
Augusto Vicario

Tesorero
Daniel José Anauch
Pro-Tesorero
Fernando Ferraro

Vocales
Mildren del Sueldo
Diego Martínez
Rodolfo Sarjanovich
Fabio Mennitte
José Luis Velarde

Secretarías

Comités Científicos
Daniel Piskorz

Desarrollo de la Red Nacional de RCP
Daniel Corsiglia

Docencia
Fernando Faccio

Ética
Daniel Peroni

Eventos Científicos
Domingo Pozzer

Informática Médica
Armando Pacher

Subsecretaría de Investigación Básica
Néstor Vita

Subsecretaría de Investigación Clínica
Elena Catalina Lascano

Jerarquización del Acto Médico
Ladislao Endrei

Planeamiento y Desarrollo en Gestión
Eduardo Valeff

Publicaciones Científicas
Héctor Luciardi

Comités de Subespecialidades

Arritmias y Electrofisiología
Roberto Orlando Keegan

Bioingeniería
Gustavo Carranza

Cardiología Aero-Espacial
Vicente Ciancio

Cardiología del Ejercicio
Jimena Martínez

Cardiología Intervencionista
María Rosa Aymat

Cardiología Nuclear
Víctor Hasbani

Cardiología Pediátrica
Sandra Romero

Cardiopatía Isquémica
Juan Antonio Muntaner

Ciencias Básicas
Roberto Miatello

Cirugía y Recuperación Cardiovascular
Claudio Burgos
Ariel Baigorria Jayat

Ecocardiografía e Imágenes Cardíacas
Adrián Horacio D Ovidio

Emergencias Cardiovasculares
Carlos Alberto Campanini

Enfermedad de Chagas
Federico Nuñez Burgos

Enfermedad Vascular Periférica y Stroke
Héctor Cegna

Enfermedades Cardiovasculares en la Mujer
Mónica Ramirez

Epidemiología y Prevención
Mildren Del Sueldo

Hemodinamia
María Rosa Aymat

Hipertensión Arterial
Luis María Pupi

Insuficiencia Cardíaca
Juan Pablo Cimbaro Canella

Miocardiopatías
Gustavo Avegliano

Técnicos y Enfermeros en Cardiología
Carla López

Subcomité de Técnicos y Enfermeros en Cardiología, Región NEA
Miguel Perez

Cronograma de distribución de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología en su versión online

Vol. 43 de 2014
> Nº **1** · 31 de Marzo
> Nº **2** · 30 de Junio
> Nº **3** · 30 de Setiembre
> Nº **4** · 30 de Noviembre

Suplementos 2014
> Nº **1** de 2014 · Abstract del XXXII Congreso Nacional de Cardiología 2014

Línea **Cardiometabolismo**

sinergia en acción

AHORA NODIS Feno 10/200

Control integral de la dislipemia

NUEVA PRESENTACION

NODIS Feno
ROSUVASTATINA / FENOFIBRATO
10/200



Presentaciones

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de Rosuvastatina 5 mg y 30 cápsulas de Fenofibrato micronizado 200 mg

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de Rosuvastatina 10 mg y 30 cápsulas de Fenofibrato micronizado 200 mg

TEMIS LOSTALO
Excelencia farmacéutica

Primera combinación de Rosuvastatina y Fenofibrato para el tratamiento de pacientes con dislipemia mixta (IIa-IIb)

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Volúmen 43 N° 4
Octubre - Diciembre 2014
ISSN 0326-646X

Sociedades Federadas

- Sociedad de Cardiología **Atlántica**
- Sociedad de Cardiología **Atuel**
- Sociedad de Cardiología **Buenos Aires**
- Sociedad de Cardiología **Catamarca**
- Sociedad de Cardiología **Centro Oeste Buenos Aires**
- Sociedad de Cardiología **Comahue**
- Sociedad de Cardiología Comodoro **Rivadavia**
- Sociedad de Cardiología **Conurbano Sur**
- Sociedad de Cardiología **Córdoba**
- Sociedad de Cardiología **Corrientes**
- Sociedad de Cardiología **Chaco**
- Sociedad de Cardiología **Chubut**
- Sociedad de Cardiología **Entre Ríos**
- Sociedad de Cardiología **Formosa**
- Sociedad de Cardiología **Jujuy**
- Sociedad de Cardiología **La Pampa**
- Sociedad de Cardiología **La Plata**
- Sociedad de Cardiología **La Rioja**
- Sociedad de Cardiología **Mendoza**
- Sociedad de Cardiología **Misiones**
- Sociedad de Cardiología **Necochea**
- Sociedad de Cardiología **Neuquén**
- Sociedad de Cardiología **Norte prov. Buenos Aires**
- Sociedad de Cardiología del **Oeste Bonaerense**
- Sociedad de Cardiología **Rafaela**
- Sociedad de Cardiología **Tierra del Fuego**
- Sociedad de Cardiología **Rosario**
- Sociedad de Cardiología **Salta**
- Sociedad de Cardiología **San Juan**
- Sociedad de Cardiología **San Luis**
- Sociedad de Cardiología **Santa Cruz**
- Sociedad de Cardiología **Santa Fe**
- Sociedad de Cardiología **Sgo. del Estero**
- Sociedad de Cardiología **Sierra y Centro de Buenos Aires**
- Sociedad de Cardiología **Tucumán**
- Sociedad de Cardiología del **Norte Bonaerense**
- Sociedad de Cardiología **Venado Tuerto y Sur de Santa Fe**

Delegaciones

- Delegación **Cañada de Gómez**
- Delegación **Casilda**
- Delegación **Concordia**
- Delegación **Goya**
- Delegación **Gualeguaychú**
- Delegación **Noroeste Córdoba**
- Delegación **Roque Sáenz Peña**
- Delegación **Sureste Córdoba**
- Delegación **Tartagal**
- Delegación **Villa María**

AYUDA AL CUERPO A DESHACERSE DE SUS IMPUREZAS



FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

EL AGUA DE BAJO SODIO

GLACIAR
BAJO CONTENIDO DE SODIO

Cardiorex CDO

AMLODIPINA

Comprimidos de Desintegración Oral.

Innovación que suma beneficios.

Cardiorex CDO suma al tratamiento convencional con amlodipina la posibilidad de tratar más pacientes.

- Fácil de tomar.
- Agradable sensación.
- No requiere ingesta con agua.
- Sin residuos en la boca.
- Rápida desintegración.

Fórmula **exclusiva** de Laboratorios Bagó





Presentaciones:
Cardiorex CDO 5mg - 10mg: Envases conteniendo
30 Comprimidos de Desintegración Oral.

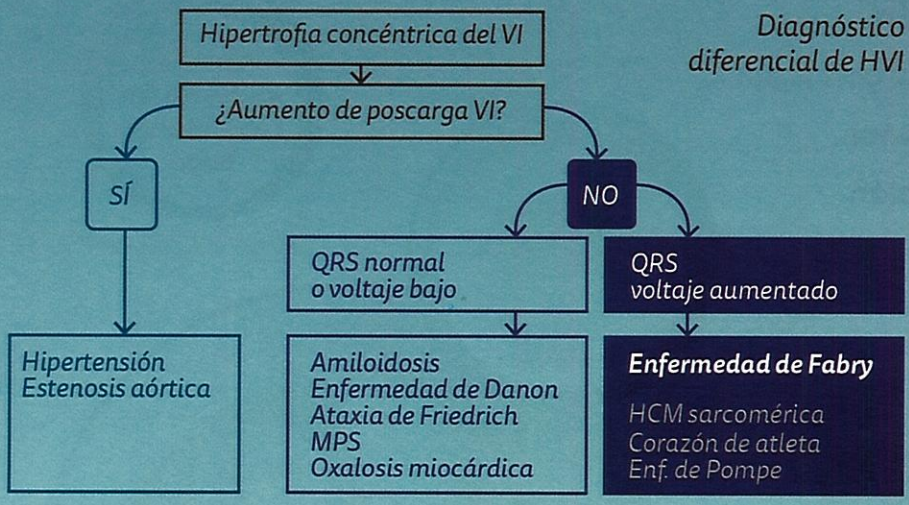
80 ANIVERSARIO

Bagó

Piense en **Enfermedad de Fabry**

ante un paciente con **hipertrofia ventricular izquierda**

La Enfermedad de Fabry es un trastorno de acumulación lisosomal, originado por la deficiencia de α-galactosidasa A, lo que conlleva a insuficiencia en distintos sistemas y órganos, entre ellos el sistema cardiovascular.[1,2]



Diagnóstico diferencial de HVI

Signos & síntomas: [3]

- *Hipertrofia Ventricular Izquierda*
- *Cardiomiopatía*
- *Defectos de conducción*
- *Anormalidades de la válvula aórtica y mitral*
- *Insuficiencia cardíaca*

Su diagnóstico temprano resulta fundamental para que un tratamiento precoz evite daños irreversibles en estos sistemas. Métodos diagnósticos ante la sospecha: [1,6,7]

Gota de sangre seca en papel de filtro	***Estudio genético-molecular.***

Replagal® ***estabiliza o mejora*** *el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) en hombres, mujeres y niños durante 4 años de tratamiento* [8-13]

Replagal® ***reduce significativamente*** *el grosor de la pared posterior del VI y el septum desde el nivel basal, lo cual indica* ***remodelación cardíaca***[14]

REPLAGAL®
agalsidasa alfa

1.Barbey F, Havoz D, Widmer U, Burnier M. Efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents. 2004;2(4):277-286 2.Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest. 2004;34(3):236-242. 3. Golfomitsos C, et al. Br J Cardiol. 2012;19:41-45. 6.Brady RO, Schiffmann R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. JAMA. 000;284(21):2771-2775. 7. Mehta A. Agalsidase alfa: specific treatment for Fabry disease. Hosp Med 2002;63:347-50 5. Shire Human Genetic Therapies. Replagal® (agalsidase alfa). Summary of Product Characteristics 2012. available at: http://www.ema.europa.eu/docs /en_GB/ document library/PAR +- Product Information/human/000369/WC500053612.pdf Accessed19December 2012. 8. Hughes et al. Heart 2008;94:153-8, 9. Baehner et al. J Inherit Metab Dis 2003;26:617-27, 10. Whybra et al. Genet Med 2009;11:441-9, 11. Kampmann et al. Clin Ther 2009;31:1966-76; 12. Mehta et al. Lancet 2009;374:1986-96 and Erratum in Lancet 2010;375:200; 13. Hughes et al. Mol Genet Metab 2011;103:207-14; 14. Linhart A, Elliott PM. Heart 2007;93:528-35.

Shire
www.shireargentina.com.ar

REP/EF/14/03-AR Mayo 2014 Material exclusivo para médicos matriculados 0800 222 7447 (SHIRE)

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA



Buenos Aires, 15 de Enero de 2014

Estimados Miembros del Comité Editorial Nacional.
Revista Federación Argentina de Cardiología.

Es para el Comité Editorial de la Revista de FAC un honor extenderles una cordial invitación, a los **Miembros del Comité Editorial Nacional de la Revista de FAC,** para enviar **contribuciones** a la publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología.

Sus **contribuciones** en esta etapa de la Revista son fundamentales para mejorar la calidad académica y la visibilidad de nuestra Revista, por lo que agradecemos anticipadamente todo su apoyo, el que valoraremos al actualizar la integración del Comité Editorial Nacional de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología en 2015.

Estas **contribuciones,** según la temática y la modalidad de abordaje, se podrán incluir en alguna de las secciones de la Revista**:** Artículos Originales, de Opinión, de Revisión, o Editoriales. Los Editoriales deben referirse a artículos publicados en nuestra Revista en el mismo número de la Revista o en alguno de los números del 2013.

Las **contribuciones** deben ajustarse a las instrucciones para autores publicadas y disponibles en *http://www.fac.org.ar/1/revista/instrucciones.php*, y al proceso de arbitraje subsiguiente. Esperamos pronto poder contar con este material que puede tener más de un co-autor para su publicación.

Mucho apreciaremos se tenga en cuenta la incorporación de referencias bibliografías de publicaciones en revistas iberoamericanas y de la propia Revista de la Federación Argentina de Cardiología, hecho de vital importancia en la evaluación del factor de impacto de una publicación.

Muy cordialmente,

Dr. Héctor Luciardi
Editor en Jefe
Revista Federación Argentina de Cardiología

Xarelto® 15 mg y 20 mg en la prevención de ACV y Embolismo Sistémico en pacientes con Fibrilación Auricular no valvular.

Construyendo protección completa



EFICACIA

EFICACIA COMPROBADA[1], EL PRIMER INHIBIDOR DE FACTOR Xa ORAL CON UN PERFIL CARDIOVASCULAR ESTUDIADO

- Prevención del Accidente cerebrovascular y el Embolismo Sistémico[1*]
- Sin incremento en IM[1,2]

SEGURIDAD

AÑADIENDO PROTECCIÓN AL REDUCIR LOS SANGRADOS MÁS TEMIDOS

- Reduce significativamente la HIC y el sangrado fatal[1]
- Tasa de sangrado general similar comparado con warfarina[1]

RIESGO-BENEFICIO

CONTRIBUYENDO A LA PROTECCIÓN DEL PACIENTE

- Adecuado balance de eficacia y seguridad[1]
- Estudiado en un amplio rango de pacientes, incluyendo aquellos con comorbilidades comunes[1]

SIMPLE

UN COMPRIMIDO, UNA VEZ AL DÍA: CONTRIBUYENDO A LA SIMPLICIDAD EN LA PREVENCIÓN

- Dosis fija simple; dosis específica para pacientes con insuficiencia renal moderada[3]
- Sin monitoreo de coagulación; Igual tolerancia que el comparador[1]

Xarelto® 20mg (Xarelto® 15 mg), Un comprimido, Una vez al día: Simple protección para más pacientes

Protección con una dosis fija simple[3]

Un comprimido de 20mg, una vez al día, para sus pacientes con FA No Valvular[3]

Xarelto® comprimidos de 15 y 20 mg deben ser ingeridos con alimentos

Un comprimido de 15mg, una vez al día, para sus pacientes con FA no valvular e insuficiencia renal moderada[a,3]

Simple de iniciar

Simple de cumplir

- Para sus nuevos pacientes con FA, Xarelto® (Rivaroxabán) proporciona protección desde el día uno[3]
- Para pacientes con FA que toman AVK, suspender el tratamiento con AVK. Una vez que el INR sea menor o igual a 3.0, iniciar Xarelto® (Rivaroxabán)[3]

• IM = Infarto al Miocardio • HIC = Hemorragia intracraneal • AVK = antagonista de vitamina K

Xarelto® (Rivaroxabán) no se recomienda para pacientes con prótesis de válvulas cardíacas.

[a]Insuficiencia renal moderada=depuración de creatinina 50-30 mL/min.

[b]El INR no es una medida dependiente de la actividad anticoagulante de **Xarelto®**, no debe ser usado para evaluar la misma.

Xarelto® 15 mg debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina 15-29 mL/min) y no se recomienda en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min.

*Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo, tales como falla cardíaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o accidente isquémico transitorio.

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-891. Harry R. Büller, et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. N Engl J Med 2012;366:1287-97. **2.** Data on file. Bayer Pharma AG, Berlin, Germany. **3.** Xarelto [summary of product characteristics]. Berlin, Germany: Bayer Pharma AG; November 2011.

L.AR.GM.01.2014.0368

Primer Inhibidor Oral Directo del Factor Xa

Xarelto® rivaroxabán

Protección Simple, para más pacientes

Bayer HealthCare

Bayer HealthCare



Primer Inhibidor Oral Directo del Factor Xa

Xarelto®
rivaroxabán

Protección Simple, para más pacientes

Xarelto®15 mg I Xarelto® 20 mg. Rivaroxaban 15 mg-20 mg. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **Composición:** Xarelto® 15 mg: Cada comprimido recubierto contiene: Principio activo: rivaroxaban 15 mg. Excipientes: núcleo del comprimido recubierto: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato 25,40 mg, hipromelosa 5 cP, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio; y cubierta pelicular: hipromelosa 15 cP, macrogol 3350, di6xido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), c.s. Xarelto® 20 mg: Cada comprimido recubierto contiene: Principio activo: rivaroxaban 20 mg. Excipientes: núcleo del comprimido recubierto: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato 22,90 mg, hipromelosa 5 cP, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio; y cubierta pelicular: hipromelosa 15 cP, macrogol 3350, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), C.S. **Indicaciones:** Xarelto® está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Xarelto® está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la TVP y el EP recurrentes. **Posología:** Prevención de ACV en FA: vía oral. Dosis habitual recomendada: la dosis recomendada es de 20 mg, una vez al día. Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina CrCl <50 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día. Duración del tratamiento: el tratamiento debe continuar, siempre y cuando persistan los factores de riesgo para accidente cerebro vascular y la embolia sistémica. Forma v frecuencia de administración: debe tomarse un comprimido recubierto de 20 mg de Xarelto® una vez al día. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC < 30 - 50 mL/min), deben tomar un comprimido recubierto de 15 mg de Xarelto® una vez al día. Los comprimidos recubiertos de Xarelto® de 15 mg y de Xarelto® 20 mg deben administrarse con los alimentos. Tratamiento de TEV y EP - Forma de administración: vía oral. Dosis habitual recomendada: la dosis recomendada para el tratamiento inicial de TVP y EP agudos es de un comprimido recubierto de Xarelto® 15 mg dos veces al día durante las primeras 3 semanas, seguidos de un comprimido recubierto de Xarelto® 20 mg una vez al día para el tratamiento continuo y la prevención de TVP recurrente y EP. Duración del tratamiento: el tratamiento debe continuar, siempre y cuando persista de riesgo para TEV. **Contraindicaciones:** Xarelto® está contraindicado en los pacientes: con hipersensibilidad al rivaroxaban o a cualquier excipiente del comprimido recubierto; con hemorragia activa, clínicamente significativa (p.ej.: hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal); con enfermedad hepática que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia; no se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto® en mujeres embarazadas, los datos en animales demuestran que el rivaroxaban atraviesa la barrera placentaria, Por lo tanto, el uso de Xarelto® está contraindicado durante el embarazo; no se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto® en madres lactantes, los datos en animales indican que rivaroxaban se secreta por la leche materna, Por lo tanto, Xarelto® solo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna. **Advertencias y Precauciones especiales de empleo:** pacientes con válvulas protésicas: la seguridad y eficacia de Xarelto® no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardiacas, por 10 tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto® 20 mg (15 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave) proporcione adecuada anticoagulación en esta población de pacientes; Medicación concomitante: el rivaroxaban no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p, ej: ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (p, ej: ritonavir), estos fármacos son potentes inhibidores de CYP 3A4 y P-gp, por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban hasta un grado clínicamente relevante (2,6 veces en promedio) que puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, inhibidor moderado de CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxaban y puede ser co-administrado: Tratamiento de TVP y EP: insuficiencia renal Xarelto® se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (Cr< 30-50 ml/min) que reciben medicación concomitante que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de rivaroxaban; Tratamiento del ACV en FA, TVP y EP: insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal severa (Cr< 30 mL/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban pueden aumentar significativamente (1.6 veces en promedio y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Debido a la enfermedad subyacente, estos pacientes tienen un riesgo aumentado tanto de hemorragia como de trombosis. Debido a datos clínicos limitados, Xarelto® debe usarse con precaución en pacientes con CrC <15-30 mL/min. No se dispone de datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia renal severa (CrC < 15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto® en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorear cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento. Riesgo de hemorragia: Xarelto®, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un aumento del riesgo de hemorragia, p.ej.: trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos; hipertensión arterial grave y no controlada; enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa; ulceraciones gastrointestinales recientes; retinopatía vascular; hemorragia intracraneal o intracerebral reciente; anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas; cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica; bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar. Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroides (AINEs), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos. Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa se puede considerar un tratamiento profiláctico adecuado. Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado. Cirugía e intervenciones: si fuera necesario un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, Xarelto® debe suspenderse por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y con en base la valoración clínica del médico. Si el procedimiento no puede retrasarse, deberá evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención. Xarelto® debe ser reiniciado lo antes posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada. Mujeres en edad fértil: Xarelto® deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil solo con medidas anticonceptivas eficaces. Prolongación del intervalo QTc: No se ha observado un efecto de prolongación del intervalo QTc con Xarelto®. Información sobre los excipientes: dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (p,ej: deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar Xarelto®. **Reacciones Adversas:** Resumen del perfil de seguridad: se ha evaluado la seguridad del Xarelto® en cuatro estudios de fase III, con 6.097 pacientes sometidos a Xarelto® 10 mg durante una cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (reemplazo total de la cadera 0 reemplazo total de la rodilla) en 3,997 pacientes medicamente enfermos y hospitalizados, tratados durante un periodo de hasta 39 días y en tres ensayos clínicos de fase III de tratamiento de TEV con 4,556 pacientes expuestos a Xarelto® 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg una vez al día, o expuestos a Xarelto® 20 mg una vez al día, tratados durante un periodo de hasta 21 meses. Además se proporcionaron datos de seguridad de pacientes con fibrilación auricular no valvular procedentes de dos ensayos clínicos de fase III con 7.750 pacientes tratados con al menos una dosis de Xarelto® así como en 10.225 pacientes con SCA con al menos una dosis de 2,5 mg (dos veces al dial 0 5 mg (dos veces al día) de Xarelto® además de ASA o ASA más clopidogrel o ticlopidina. Debido al modo de acción farmacológica, Xarelto® puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta, de cualquier tejido y órgano, que puede producir anemia posthemorrágica, El riesgo de hemorragia puede ser mayor en determinados grupos de pacientes, p,ej: pacientes con hipertensión arterial severa no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afecten a la hemostasia. Los signos, síntomas y gravedad (incluyendo desenlace mortal) variaran según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y/o anemia. Pueden presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea, y shock inexplicable. En algunos casos como consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de la isquemia cardiaca, como ser dolor torácico o angina de pecho. Como consecuencia de sangrado severo se ha informado con Xarelto® complicaciones secundarias como ser el síndrome compartimental e insuficiencia renal debido a la hipoperfusión. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia. Resumen tabulado de reacciones adversas: las frecuencias de las reacciones adversas comunicadas con Xarelto® se resumen en la tabla a continuación, Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia, Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1 / 10); poco frecuentes (≥1/1,000 a <1/100). Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento, reportadas en pacientes en estudios de fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS Y EINSTEIN (TVP/EP/Extension). Trastornos de la sangre y del sistema linfático: frecuentes: Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos), poco frecuentes: Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas); Trastornos cardiacos: poco frecuentes taquicardia. Trastornos oculares: frecuentes Hemorragia ocular (incl. hemorragia de la conjuntiva); Trastornos Gastrointestinales: frecuentes: Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, nauseas, estreñimiento, diarrea, vómitos A, Poco frecuentes: sequedad de la boca; Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: frecuentes: Fiebre A, edema periférico, disminución general de fuerzas y energía (incl. fatiga, astenia). Trastornos hepatobiliares: poco frecuentes: anomalía de la función hepática, raros: ictericia. Trastornos del sistema inmunológico: poco frecuentes: reacción alérgica, dermatitis alérgica. Lesiones Traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos: frecuentes: hemorragia posterior a la intervención (incl. anemia postoperatoria y la hemorragia por la herida), contusión, poco frecuentes: secreción de la herida A, raros: pseudoaneurisma vascular C. Exploraciones complementarias: frecuentes: aumento de las transaminasas, poco frecuentes: aumento de la bilirrubina A, aumento de la FAL A, aumento de la LDH A, aumento de la lipasa A, aumento de la amilasa A, aumento de la GGT A, raros: aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT). Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos: frecuentes: dolor en la extremidad A, poco frecuentes: hemartrosis, raros: hemorragia muscular. Trastornos del sistema nervioso: frecuentes: mareos, cefalea, poco frecuentes: hemorragia cerebral e intracraneal, síncope. Trastornos renales y urinarios: frecuentes: hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia) B, insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento del la urea en la sangre) A. Trastornos de la vía respiratoria: frecuentes: epistaxis, hemoptisis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: frecuentes: prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea, poco frecuentes: urticaria. Trastornos vasculares: frecuentes: hipotensión, hematoma. A: observado luego de las cirugías ortopédicas mayores de las extremidades inferiores. B: observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres < 55 años. C: observado como poco frecuente en la terapia preventiva de SCA (después de una intervención percutánea). La representación de los términos EA se basa en MedDRA, versión 14.1. ®Marca registrada de Bayer AG, Alemania. Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen - Alemania. Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutierrez 3652 - (B1605EHD) - Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina. Certificado No. 54896. Dispo: 0240. **Versión CCDS: 03 del 23 Marzo 2012.**

L.AR.GM.01.2014.0368

ANTE LA SOSPECHA DE IAM URGE UN DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL INMEDIATO Y PRECISO

Triage® SYSTEM

TRIAGE CARDIAC PANEL

- Dispositivo de alta precisión que determina precozmente IAM.
- Al trabajar en forma simultánea la triada de marcadores cardíacos, Mioglobina / CK MB masa y Troponina, posibilita una respuesta segura.
- Triage Cardiac Panel permite tomar decisiones correctas ante la duda de IAM.

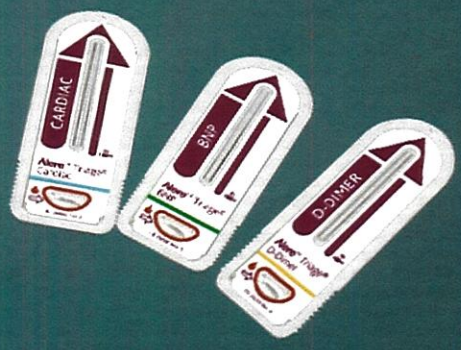
rápido, informa en **15'** rápido, informa en



Otros dispositivos Triage:

Triage BNP
Clasifica y mide la severidad de insuficiencia cardíaca.

Triage Dimero D
Evalúa rápidamente la sospecha de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda.



Alere

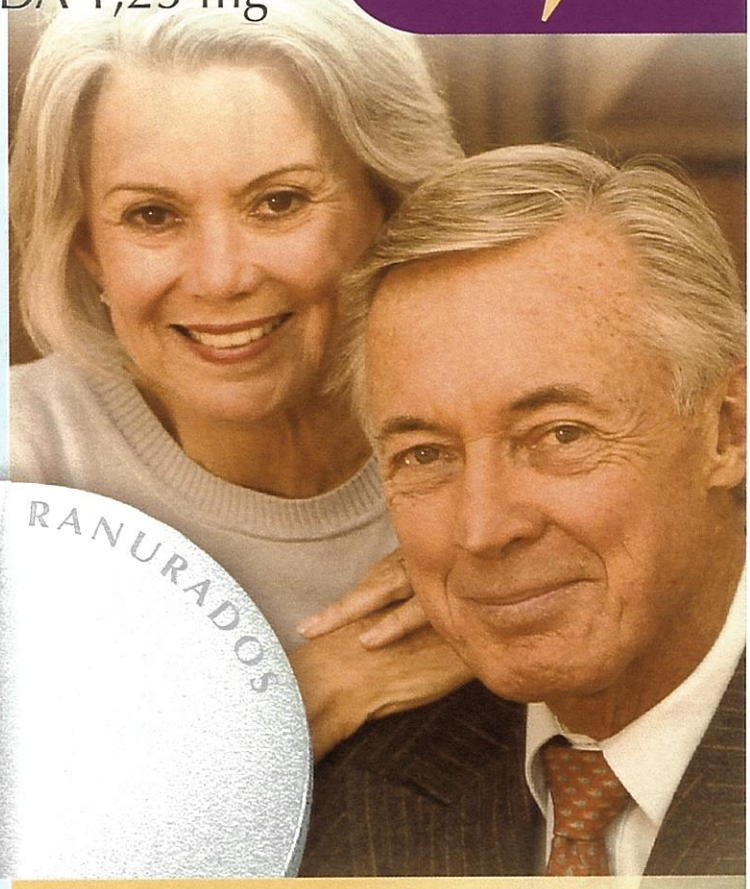
www.alere.com.ar

Alere SA | 14 de Julio 618 (C1427CJN) / Tel. 011 4554 4007
Fax. 011 4553 2141 | info@alere.com.ar

DIUREX A

HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
AMILORIDA 1,25 mg

12,5





La dosis más baja de tiazida

HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg

+

Bajas dosis de ahorrador de potasio

AMILORIDA 1,25 mg



Presentación: envases por 30 comprimidos ranurados

Otras Presentaciones:
• Diurex A 50 • Diurex A 25 •

Bagó
Ética al servicio de la salud

www.bago.com.ar | www.diurex.com

BIOEQUIVALENTE
CON EL PRODUCTO
DE REFERENCIA

Troken

clopidogrel

El antiagregante más ventajoso
con Calidad Internacional Bagó



Troken
comprimidos recubiertos
x 15 y 30

80 ANIVERSARIO

Bagó

El Congreso del Cincuentenario

XXXIII CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

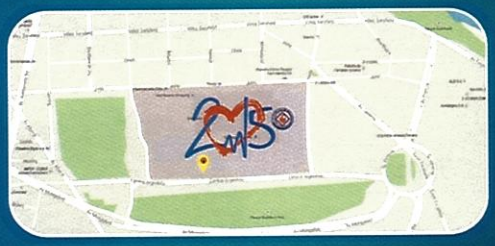
28, 29 y 30 de mayo de 2015

ROSARIO - ARGENTINA



SEDE DEL CONGRESO

Metropolitano "Centro de Eventos y Convenciones" Junín 501, local 1. Alto Rosario Shopping



ORGANIZA REGIÓN NEA

Sociedad de Cardiología de: Corrientes, Chaco, Formosa y Misiones

mci

Informes:
congresosfac@mci-group.com
Teléfono: +54 011 - 5252 9801

www.fac.org.ar/1/cong/2015
www.facebook.com/CNCFAC
@CNCFac

ENVÍO DE TRABAJOS LIBRES

El Congreso del Cincuentenario

El Comité Organizador y Comité Científico del XXXIII Congreso Nacional de Cardiología, te invita a presentar trabajos libres originales para ser considerados para su presentación durante el congreso.

FECHAS IMPORTANTES

Inicio recepción de resúmenes:	*16 de Septiembre 2014*
Cierre recepción de resúmenes:	*13 de Febrero 2015*
Notificación autores:	*07 de Abril 2015*

PREMIOS

- *Premio FAC-Gador al "Mejor Trabajo de Investigación clínica"*
- *Premio FAC-Gador al "Mejor Trabajo de Ciencias Básicas"*
- *Mejor Trabajo de Investigación presentado en formato poster"*
- *Premio FAC-Gador al "Mejor Trabajo Presentado por Residentes"*
- *Subsidio FAC - Gador al "Mejor proyecto de Investigación Clínica"*
- *Subsidio FAC - Gador al "Mejor proyecto de Investigación Básica"*

Busca toda la información para enviar tu trabajo y ver el reglamento en nuestra página web: http://www.fac.org.ar/1/cong/2015/gral/resumenes.php

INVITADOS EXTRANJEROS CONFIRMADOS

Juan Badimon (USA)
John Cleland (Reino Unido)
Keith Fox (Reino Unido)
Naveen Pereira (USA)
Marcelo Di Carli (USA)
Miguel Gomez Sanchez (España)
Hector Ventura (USA)
Fernando Mutt (Uruguay)
Vlatchopoulos Charalambous (Grecia)



mci

Informes: congresosfac@mci-group.com . Teléfono: +54 011 - 5252 9801



Subical

Vitamina D_3 · Colecalciferol 100.000 UI

ES IMPORTANTE MANTENER NIVELES ADECUADOS DE VITAMINA D

Existe creciente evidencia de una relación entre el déficit de vitamina D y diferentes factores de riesgo cardiovascular:

- Hipertensión arterial (1)
- Dislipemia (2)
- Diabetes (3,4)
- Síndrome Metabólico (5)
- Mortalidad Cardiovascular (6)
- Aterosclerosis (7)
- Infarto de miocardio (8)
- Insuficiencia Cardíaca (9)

(1) Lind L, Hanni A, Lithell H, Hvarfner A, Sorensen OH, Ljunghall S.: Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. Am J Hypertens. 1995; 8(9):894-901. **(2)** Hao Wang1†, Ning Xia2†, Yang Yang1 and Dao-Quan Peng1: Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: A meta-analysis of randomized controlled trials. Lipids in Health and Disease 2012, 11:42. **(3)** Pittas AG, Lau J, Hu F, Dawson-Hughes B: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(6):2017-29. **(4)** Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B: The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. Diabetes Care 2007; 30:980-6. **(5)** Kevin C. Maki, Ph.D.1, Victor L. Fulgoni et al: Vitamin D Intake and Status Are Associated with Lower Prevalence of Metabolic Syndrome in U.S. Adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 2003-2006. Metabolic Syndrome and Related Disorders 2012; 10(5):363-372. **(6)** Garland CF, Kim JJ, Mohr SB y col: Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D. Am J Public Health 2014: 104(8):e43-50. **(7)** Norman PE, Powell JT: Vitamin D and cardiovascular disease. Circ Res 2014;114:379-393. **(8)** Brondum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB y col.: 25- Hydroxyvitamin D levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analysis of 18 and 17 studies. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32:2794-2802. **(9)** Gotsman I et al.: Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. Eur J Heart Fail. 2012 Apr;14(4):357-66.

Recetario Solidario · DESCUENTO OBRAS SOCIALES Y PREPAGAS · DESCUENTO IOMA · DESCUENTO PAMI

Laboratorios Bernabó
www.laboratoriosbernabo.com

MEDICAMENTOS CON CALIDAD TOTAL
Laboratorios Bernabó S.A. • Terrada 2346 - C1416ARZ - CABA • Tel.: 4501-3213/18 int. 280
Fax: 4501-6426 • E-mail: cientifico@laboratoriosbernabo.com • www.laboratoriosbernabo.com •



Boston Scientific
Avanzando la ciencia en pro de la vida™

La ciencia, no importa cuánto **avance**, sólo es tan significativa como las vidas que **transforma**.

La Compañía Boston Scientific está dedicada a transformar la calidad de vida ofreciendo soluciones médicas innovadoras que mejoran la salud de los pacientes de todo el mundo.

Visite www.bostonscientific.com para saber más.

® 2014 Boston Scientific Corporation and its affiliates. All rights reserved.

CORP-232611-AA MAR 2014

Monster fix

JUGÁ + SALVÁ VIDAS
monsterfix.org



¡Descargá la aplicación ahora y ayudanos a combatir el Chagas!

App Store

Google play

Boston Scientific
Avanzando la ciencia en pro de la vida™



Rosustatin®

Máxima protección de la pared arterial

PRESENTACIONES

Rosustatin® 5: envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos
Rosustatin® 10: envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos
Rosustatin® 20: envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos

Descuento PAMI 50%

Producto en IOMA

PAP Presentar Administración de Promociones

VALE+ SALUD

Recetario Solidario

AstraZeneca

Para mayor información comunicarse con Departamento Médico: 4460-9100

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.617

Comercializado por

Montpellier

TRADICION Y FUTURO EN LA TERAPEUTICA ARGENTINA



Juntos para restablecer y preservar la salud de sus pacientes

Montpellier

TRADICION Y FUTURO EN LA TERAPEUTICA ARGENTINA

www.montpellier.com.ar

GADOLIP®

ÁCIDO FENOFÍBRICO 45 Y 135 MG

FDA

ÚNICO FIBRATO APROBADO POR FDA PARA UTILIZAR EN COMBINACIÓN CON ESTATINAS

BALANCE DEL PERFIL LIPÍDICO

INNOVACIÓN TECNOLÓGICA CON EVOLUCIÓN TERAPÉUTICA

- Único ácido fenofíbrico con minicomprimidos de liberación prolongada
- Aprobado en administración concomitante con estatinas [1]
- Formulación con óptima seguridad y tolerabilidad (en monoterapia o en combinación) [2]
- Logra un aumento del HDL-C superior a lo reportado en monoterapia con fenofibrato [3]
- Posee mejores características de absorción sobre fenofibrato [4]
- Permite administración independientemente de las comidas [1-2]





1 TOMA DIARIA

INDICADO EN: [1]

Hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta.

Tratamiento concomitante con estatinas para el manejo de la dislipidemia mixta.

Tratamiento de la hipertrigliceridemia severa.

PRESENTACIONES:
Envases con 30 cápsulas con minicomprimidos de liberación prolongada conteniendo 45 mg de ácido fenofíbrico.
Envases con 30 cápsulas con minicomprimidos de liberación prolongada conteniendo 135 mg de ácido fenofíbrico.

pami INSSJP 60%

RECETARIO SOLIDARIO

1. Prospecto Gadolip® - Gador S.A. Fecha última revisión: Mayo-2010. **2.** Moutzouri E y col. Management of dyslipidemias with fibrates alone and in combination with statins: role of delayed-release fenofibric acid. Vascular Health and Risk Management 2010:6 525-529. **3.** Jones PH y col; Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with rosuvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a phase 3 study; Atherosclerosis 2009 May;204(1):208-15. **4.** Zhu T y col; Comparison of the gastrointestinal absorption and bioavailability of fenofibrate and fenofibrico acid in humans; J Clin Pharmacol 2010 Aug;50(8):914-21.

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO
Compromiso Argentino

GADOR EN CARDIOLOGÍA

Gador
Al Cuidado de la Vida

http://www.gador.com.ar

Sumario / *Contents*

Publicación oficial trimestral de la
Federación Argentina de Cardiología.

Volúmen 43 Nº 4. Octubre - Diciembre 2014

EDITORIALES

165-166 ¿Es el ECG una herramienta útil en el diagnóstico precoz de complicaciones perianulares en la endocarditis infecciosa?
Is the ECG a useful tool in the early diagnosis of complications in infective endocarditis periannular?
Luciano Citta (Rosario, ARGENTINA)

ARTÍCULO DE OPINIÓN

167-170 Péptidos natriuréticos. ¿Un cambio de paradigma?
Palabras clave: Péptidos natriuréticos. Insuficiencia cardíaca. Inhibidores angiotensina neprilisina

Natriuretic peptides. A paradigm shift?
Keywords: Natriuretic peptides. Heart failure. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors
Daniel Piskorz (Rosario, ARGENTINA)

ARTÍCULO DE REVISIÓN

171-175 Valor de la ecocardiografía en la insuficiencia mitral. "Evaluación funcional como guía terapéutica"
Palabras clave: Insuficiencia mitral. Ecocardiografía. Reparación valvular

Value of echocardiography in mitral valve regurgitation. "Functional evaluation as therapeutic guidance"
Keywords: Mitral valve regurgitation. Echocardiography. Valve repair
Pablo Senatra (Mendoza, ARGENTINA)

ARTÍCULOS ORIGINALES

176-181 Hallazgos bioquímicos y ateroescleróticos en una colonia de ratonesdeficientes en apolipoproteina E. ¿Un modelo posible?
Palabras clave: Apo$^{E-/-}$. Aterosclerosis. Hipertrigliceridemia. Aorta. Hígado

Biochemical changes and aortic atherosclerosis in a colony ofapolipoprotein-e deficient mice. A possible model?
Keywords: Apo$^{E-/-}$. Atherosclerosis. Hypertriglyceridemia. Aorta. Liver
Aída Aguilera, Matilde Otero-Losada, Gabriel Cao, Enriqueta Serafini, Angélica Muller, Francisco Azzato, José Milei (Buenos Aires, *ARGENTINA*)

182-187 Tratamiento contemporáneo del síndrome coronario agudo en pacientes octogenarios. Aplicabilidad de las recomendaciones actuales
ndrome coronario agudo. Octogenarios. Angina inestable

Contemporary treatment of acute coronary syndromes in octogenarians. Current recommendations
Keywords: Acute coronary syndromes. Octogenarians. Unstable angina
Miguel Hominal, Ricardo Ferrer, Alejandro Meiriño, Gerardo Zapata (Santa Fe, ARGENTINA)

Mectin® XR | 500 850 1000

Metformina | Liberación Prolongada

Control estable y extendido

- *Comprimidos de **Liberación Prolongada,** mejoran el perfil de efectos adversos sobre todo gastrointestinales*

  Davidson J et al. Brit J Diabetes Vasc Dis 2004; 4:273-7 / Shamsa A, Fonseca V. Exp Opin Pharmacoter 2012; 13:1797-805

- *Aumenta la sensibilidad periférica a la insulina*

  Clinical Diabetes 1998: 352: 854-856

- *Disminuye la producción hepática de glucosa*

  N. Engl Med 1995; 333: 541-549

- *Contribuye a estabilizar y reducir el peso corporal del paciente diabético*

  Lancet 1998; 352: 854-856

- *Apropiada y segura en pacientes con enfermedad renal crónica*

  Herrington WG et al Int. Urol Nephrol: 2008, 40 (2) 411-7

- ***1 toma** por día*



Presentaciones

Envases por 30 y 60 comprimidos de liberación prolongada

DESCUENTO 80% pami INSSJP

IOMA Instituto de Obra Médico Asistencial

IVAX | TEVA Group Member | CardioMetabolismo

Material para uso exclusivo del profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público en general.
Especialidad medicinal de venta bajo receta autorizada por el Ministerio de Salud. La información completa para prescribir puede solicitarse a IVAX Argentina S.A.
a través del 0800-6663342, también disponible en www.ivax.com.ar

Publicación oficial trimestral de la
Federación Argentina de Cardiología.

Volúmen 43 Nº 4. Octubre - Diciembre 2014

188-191 Predictores electrocardiográficos de complicaciones de la endocarditis infecciosa
Palabras clave: Endocarditis. Electrocardiografía. Bloqueo cardíaco. Válvulas

Electrocardiographic predictors of infective endocarditis complications
Keywords: Endocarditis. Electrocardiography. Heart block. Valves
Santiago Popilovsky, Guillermo Aristimuño, Josefina Roldan, Rafael Comisario, Jorge Parras, María Bangher, Eduardo Perna (Corrientes, ARGENTINA)

192-196 Estudio comparativo de CKMB y Troponinas cardíacas en pacientes con posible síndrome coronario agudo sin elevación del ST.
Palabras clave: Síndrome coronario agudo. CKMB. Troponina

Comparative study of CKMB and cardiac troponin in patients with suspected acute coronary syndrome without st elevation
Keywords: Acute coronary syndromes. CKMB. Troponin
Hugo Ramos, María Escudero, Erica Vargas, Guillermo Moisés Azize (Córdoba, ARGENTINA)

REGISTROS

197 Registro Nacional permanente de enfermedades cardiovasculares para el monitoreo de políticas públicas. Estudio piloto de infarto agudo de miocardio con elevación del ST. (ARGEN-IAM-ST)

Permanent National Register of cardiovascular disease for monitoring public policies. Pilot study of acute myocardial infarction with ST elevation. (ARGEN-IAM-ST)
Federación Argentina de Cardiología (FAC), Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Centro de Teleinformática de FAC (CETIFAC)

ARTÍCULO ESPECIAL

198 Desfibrilación: Hacia la forma de onda óptima
Palabras clave: Desfibrilación bifásica. Forma de onda. Potencial de membrana. Constante de tiempo

Defibrillation: toward the optimal waveform shape
Keywords: Keywords. Biphasic defibrillation. Optimal waveform. Membrane potential. Time constant
Gustavo Carranza (Córdoba, ARGENTINA)

CASOS CLÍNICOS

199-201 ¿Doble arco aórtico o arco aórtico derecho con subclavia izquierda aberrante?
Palabras clave: Doble arco aórtico. Arteria subclavia izquierda aberrante. Arco aórtico derecho. Diagnóstico prenatal

Double aortic arch or aberrant left subclavian artery?
Keywords: Double aortic arch. Aberrant subclavian left artery. Right aortic arch. Prenatal diagnosis
Ariel González Figueredo, Carlos García Guevara, Andrés Savío Benavides, Carlos García Morejón, Francisco Díaz Ramírez, Yalili Hernández Martinez (La Habana, CUBA)

Bidecar

Carvedilol

El betabloqueante efectivo en ICC, HTA y cardiopatía isquémica

- Efecto antihipertensivo sin reducción del gasto cardíaco ni aumento compensatorio de la resistencia vascular
- No se asocia a taquicardia refleja luego de la discontinuación abrupta a diferencia de los betabloqueantes β1 selectivos
- Superior perfil metabólico que los betabloqueantes tradicionales (atenolol)
- De utilidad en pacientes hipertensos que presentan comorbilidades (diabetes, síndrome metabólico, dislipemia, disfunción renal)
- El betabloqueante con aval en: disfunción ventricular izquierda post-IAM y disfunción sistólica en diabetes
- Óptimo perfil de seguridad sexual

2 formulaciones efectivas de Carvedilol:



Para un golpe directo

CARVEDILOL
DE LIB. INMEDIATA

Bidecar

Carvedilol 3,125 mg | Carvedilol 6,25 mg | Carvedilol 12,5 mg | Carvedilol 25 mg | Carvedilol 50 mg



PRESENTACION: 28 y 56 comprimidos ranurados | 28 comp. ran.

Para un golpe sostenido

CARVEDILOL
DE LIB. CONTROLADA

BidecarCR

Carvedilol Fosfato 10 mg | Carvedilol Fosfato 20 mg | Carvedilol Fosfato 40 mg | Carvedilol Fosfato 80 mg



PRESENTACION: 28 cápsulas de liberación controlada

pami INSSJP 60% | IOMA | Recetario Bolilleria

Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

Publicación oficial trimestral de la
Federación Argentina de Cardiología.

Volúmen 43 N° 4. Octubre - Diciembre 2014

202-204 Angioma epiteliode gigante de ventrículo derecho
Palabras clave: Tumor cardíaco. Hemangioma. Ecocardiograma

Giant right ventricular epithelioid hemangioma
Keywords: Hemangioma. Echocardiography
María Ortega Armas, Alex Castro Mejía, Amaury Flores, Juan Valiente Mustelier (La Habana, CUBA)

IMÁGENES

205-206 Estenosis infundibular del tracto de salida del ventrículo derecho con dilatación aneurismática de la arteria pulmonar
Infundibular stenosis of the outflow tract of the right ventricle with aneurysmal dilatation of the pulmonary artery
Esteban Quarchioni, Matias Esquivel, Luis Gerardo, Alberto Licheri (Santa Fe, ARGENTINA)

207-209 Pentalogía de Fallot en un adulto joven. Reporte de un caso de necropsia
Pentalogy of Fallot in a young adult. Case report necropsy
Luis Herrera, Sonia Ortiz Mayor, Iris Aybar Odstrcil, Julio Dantur, Mariela Gómez, Myriam Marcial (Tucumán, ARGENTINA)

REVAFAC | RECERTIFICACIÓN

La Revista de la Federación Argentina de Cardiología tiene, desde su creación en 1970, como objetivo principal estimular la difusión del conocimiento, la docencia y la investigación.

La Revista de la Federación Argentina de Cardiología, en su *versión online*, tiene incorporado un sistema de auto-evaluación (REVAFAC), voluntario, como parte integral del programa de Educación Médica Continua de la Federación Argentina de Cardiología.

REVAFAC estimula la lectura y el análisis razonado de los principales artículos de la Revista de FAC.

REVAFAC permite al cardiólogo de FAC apreciar el grado de aprovechamiento del contenido de la Revista, otorgándole créditos computables para la recertificación de la especialidad Cardiología.

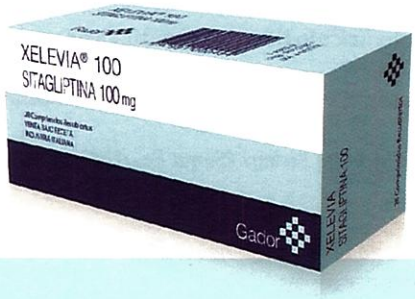
REVAFAC consiste en un cuestionario de respuestas múltiples que tiene por objetivo posibilitar la obtención de créditos no presenciales para la recertificación de la especialidad en Cardiología.

El cuestionario de REVAFAC está integrado por 2 o 3 preguntas de cada artículo de la Revista, con 4 opciones de respuesta posible y una sola opción correcta, otorgando 1 crédito por cada respuesta correcta. El formulario de respuestas múltiples de cada ejemplar de la Revista de FAC tendrá 25 preguntas, por lo que otorgará un máximo de 25 créditos por número, con la posibilidad de obtener un máximo de 100 créditos al año, válidos para la recertificación.

El interesado deberá enviar, a la *Secretaría de Docencia de FAC* (docencia@fac.org.ar), en archivo adjunto, el cuestionario de REVAFAC con la opción correcta de cada pregunta resaltada en negrita, completando los datos personales solicitados. Secretaría de Docencia de FAC otorgará una certificación en la que constará el resultado de la evaluación y los créditos acordados.

Sinergia y eficacia
para el control de sus pacientes[1]

Xelevia®
SITAGLIPTINA



PRESENTACIONES:

XELEVIA® 100mg
Envases conteniendo 28 comprimidos

XELEVIA® 50mg
Envases conteniendo 28 comprimidos

XELEVIA® 25mg
Envases conteniendo 28 comprimidos

Xelevia® Met
SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO



PRESENTACIONES:

XELEVIA® MET 50/1000mg
Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos

XELEVIA® MET 50/850mg
Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos

XELEVIA® MET 50/500mg
Envases conteniendo 28 comprimidos

- Logra **reducciones significativas** de la HbA_{1c}[2]
- **Eficacia**, mejora el control glucémico[1]
- **Evidencia y experiencia clínica**[3,4]
- **Efecto neutro sobre el peso**[2]

pami 50% INSSJP

pap Preserfar Administración de Promociones

Recetario Solidario

1. Dhillon S. Sitagliptin. A review of its use in the management of type 2 Diabetes Mellitus. Drugs 2010; 70: 489-512.
2. Raz I, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Curr Med Res and Opin 2008; 24: 537-550.
3. Thornberry NA, et al. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). Best Prac & Res Clin Endocrinol & Metab 2009; 23: 479-486.
4. Engel SS, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 Diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. Diabetes Ther 2013; 4: 119-145.

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO
Compromiso Argentino

GADOR EN DIABETES

Gador
Al Cuidado de la Vida
http://www.gador.com.ar

SereCol3

Fitoesteroles
+
Omega 3
+
Extra Calcio
Natural



1 VASO POR DÍA

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

LA SERENISIMA la verdad láctea

FITOESTEROLES Y OMEGA 3 AYUDAN A REDUCIR EL COLESTEROL Y PROTEGER EL SISTEMA CARDIOVASCULAR.

carvedil retard

CARVEDILOL

Betabloqueante con acción vasodilatadora de una toma diaria



Presentaciones
Envases conteniendo
28 cápsulas de liberación prolongada.

EN VADEMECUM pami 60%

EN VADEMECUM IOMA

www.bago.com.ar
www.carvedil.com

Bagó
Ética al servicio de la salud

Sólo 11,1 mg de sodio x porción

50% Menos Grasa

30% Menos Calorías

QUESO Saint Paulin Light con PROBIÓTICOS* LGG®

SIN SAL AGREGADA



FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

LA SERENISIMA la verdad láctea

Línea Cardiología

RAFFO

Tu Corazón en buenas manos

Nabila®
Nebivolol

LIPIFEN®
Atorvastatina 10 mg • 20 mg • 40 mg

NOSTER®
AMLODIPINA \ VALSARTAN

NOSTER® D
AMLODIPINA / VALSARTAN / HCTZ

Alpertan®
Valsartan 80/160/320

Alpertan® D
Valsartan 80 mg/160 mg - HCTZ 12,5 mg

COLMIBE®
atorvastatin / ezetimibe

Nabratín
Clopidogrel 75 mg

AMUPRUX
Bivalirudina

www.raffo.com.ar

INFORMACIÓN DISPONIBLE PARA PROFESIONALES: Departamento Médico Raffo: Tel (011) 4509-7100.

Complejo Urbana I - Int. Cnel. Amaro Avalos 2829 - 3° Piso - (B1605 EBQ) Munro / Vte. López / Pcia. de Bs As.

RAFFO

Rev Fed Arg Cardiol. 2014; 43(4): 165-166

Editorial

Los editoriales representan la opinión de los autores no necesariamente las del Comité Editorial de la Revista FAC.

¿Es el ECG una herramienta útil en el diagnóstico precoz de complicaciones perianulares en la endocarditis infecciosa?

Is the ECG a useful tool in the early diagnosis of complications in infective endocarditis periannular?

Luciano Citta
Instituto de Cardiología del Sanatorio Británico SA.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 19 de noviembre de 2014
Aceptado el 19 de noviembre de 2014
Online el 30 de noviembre de 2014
www.fac.org.ar/revista

El autor declara no tener conflicto de intereses

La endocarditis infecciosa (EI) presentó en las últimas décadas modificaciones en su forma de aparición y una mejoría en la morbilidad gracias al diagnóstico temprano, al empleo de la ecografía y al tratamiento quirúrgico de reemplazo valvular cuando fuera necesario. Sin embargo la tasa de mortalidad se mantiene elevada, variando entre 15 y 20 % durante la estadía intrahospitalaria, y llegando al 40% durante el primer año[1-2]. En nuestro país la mortalidad del estudio EIRA II oscila entre el 16% y el 32%, coincidiendo con la descripta en países desarrollados[3-4].

La EI se define como una enfermedad en la que el endotelio cardíaco es invadido por organismos infecciosos. A partir de esta llegada de microorganismos por vía hematógena, se inicia un proceso inflamatorio con formación de vegetaciones que son la lesión típica de la EI.

Las alteraciones de la conducción son una manifestación poco frecuente de la endocarditis infecciosa, con una incidencia que varía del 1 al 15% según los registros, y conllevan peor pronóstico[5]. Estos trastornos se deben a la extensión de la infección desde las válvulas al sistema de conducción, generalmente asociada a complicaciones perianulares, relacionándose con mayor frecuencia a la afección de las válvulas izquierdas (aortica 36%; mitral 33%), y en ocasiones menos frecuentes se deben a isquemia miocárdica por embolias[6].

Esto obedece a las relaciones anatómicas del nodo auriculoventricular, situado en el vértice del triángulo de Koch, en estrecha relación con la valva no coronariana aórtica y la valva anterior mitral.

El estudio anatomopatológico de pacientes que presentaron trastornos de conducción en el contexto de una endocarditis mostró la presencia de infección, generalmente con el desarrollo de abscesos, fístulas y pseudoaneurismas que afectaban al sistema de conducción. En los casos en que el trastorno era paroxístico, se observaba inflamación a este nivel, lo que explicaría la reversibilidad del evento[7].

Ya en el año 1995, Blumberg y col compararon poblaciones con presencia de absceso y sin esta complicación, y hallaron que entre múltiples variables clínicas analizadas (características demográficas, compromiso valvular, presencia de prótesis, infección con organismos virulentos, pericarditis, fiebre persistente, bacteriemia persistente, insuficiencia cardíaca, historia de uso de drogas endovenosas, embolias y parámetros ecocardiográficos transtorácicos), la única va-

Autor para correspondencia: **Dr. Luciano Citta**. Paraguay 40. (2000) Rosario, Argentina.
e-mail: chanocitta@yahoo.com.ar

riable que tuvo correlación estadísticamente significativa con la presencia de absceso perivalvular fue la aparición de trastorno de conducción auriculoventricular o de rama no detectados previamente[8].

La extensión perivalvular de la endocarditis infecciosa y eventual alteración del sistema de conducción aurículo-ventricular, podría ser evaluada y precozmente detectada a través de la realización de electrocardiogramas seriados con medición del intervalo PR, como se menciona y recomienda en el trabajo de Popilovsky y col, publicado en este número de la revista, y ya sugerido a partir del año 2002 en consensos de endocarditis infecciosa previamente publicados, recalcando su elevado valor predictivo positivo (88%) pero con baja sensibilidad (45%)[9].

Véase el artículo publicado en páginas 188-191

Si bien el trabajo mencionado me parece muy interesante, debo remarcar que encuentro una importante limitación en el proceso de recolección de los datos (medición de los intervalos PR basales y de seguimiento), ya señalada oportunamente por los autores, herramienta imprescindible para realizar un trabajo de investigación científica; ya que creo es muy difícil obtener semejante precisión en la valoración de estos intervalos utilizando un compas de punta seca, con las consecuencias estadísticas que esto podría suponer.

Sin embargo, como correctamente se menciona en el trabajo, en los pacientes con endocarditis es necesaria la vigilancia electrocardiográfica inicial (recomendación Clase I según consensos de endocarditis infecciosa), ya que puede brindar información sobre la presencia de patología de base (estenosis aórtica, hipertrofia ventricular izquierda, etc.), siendo también muy importante la realización de electrocardiogramas seriados con medición del intervalo PR (recomendación Clase II, nivel de evidencia C según consensos de endocarditis infecciosa), ya que puede evidenciar la aparición de alteraciones de la conducción, que nos puede alertar de la ocurrencia de una complicación peri-anular, y así poder definir precozmente la conducta diagnóstica mediante un ecocardiograma transesofágico y terapéutica más apropiada[9-10].

BIBLIOGRAFÍA

1. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation **2014**; 129 (23) e651.
2. Pelletier LL Jr, Petersdorf RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. Medicine (Baltimore) **1977**; 56: 287-313.
3. Casabe JH, Pellegrini CD, Hershson AR. Endocarditis infecciosa en la República Argentina. Resultados generales. Rev Argent Cardiol **1996**; 64 (Suplemento 5): 9-12.
4. Modernesi JC, Ferreirós E, Swieszkowski S, et al, en representación de los Investigadores del estudio EIRA-II, del Área de Investigación y del Consejo de Cardiología Clínica de la Sociedad Argentina de Cardiología. Predictores de mortalidad intrahospitalaria de la endocarditis infecciosa en la República Argentina: resultados del EIRA-II. Rev Argent Cardiol **2005**; 73: 283-90.
5. Martinez-Urueña N, Hernández C, Duro IC, et al. Bloqueo trifascicular paroxístico secundario a endocarditis infecciosa sobre válvula tricúspide. Rev Esp Cardiol **2012**; 65 (8): 767-8.
6. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, et al. Cardiac abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. Am J Cardiol **1986**; 58: 1213-7.
7. Wang K, Gobel F, Gleason DF, et al. Complete heart block complicating bacterial endocarditis. Circulation **1972**; 46: 939-47.
8. Blumberg EA, Karalis DA, Chandrasekaran K, et al. Endocarditis-associated paravalvular abscesses. Do clinical parameters predict the presence of abscess? Chest **1995**; 107: 898-903.
9. Consenso de endocarditis infecciosa Sociedad Argentina de Cardiología. Comisión de diagnostico y evaluación. Rev Arg Cardiol **2002**; (suppl 5).
10. Schildberger J. What does the ECG reveal in infectious endocarditis? Vnitr Lek **2002**; 48 (Suppl 1): 61-3.

SUMARIO ANALÍTICO DEL VOL 44 (1) DEL 2015 DE LA REVISTA DE FAC

ARTICULOS ORIGINALES

Sustitución valvular aortica por bioprótesis sin sutura en pacientes de alto riesgo: Registro PAVAROTTI (Perceval Aortic Valve Alternative in high Risk aOrTic paTIents)
Alba Marigliano y col (Barcelona, ESPAÑA)

Diferencias electrocardiograficas entre Takotsubo e infarto agudo de miocardio.
Luciano Battioni y col (Buenos Aires, ARGENTINA)

Trascendencia de asociar semicuantificación de perfusión e indicadores de función ventricular en la interpretación del Test de Perfusión miocárdic.
Lucas Gutierrez y col (Mendoza, ARGENTINA)

Utilidad de la escala ACEF para predecir la aparición de complicaciones posoperatorias en la cirugía de revascularización miocárdica.
Vladimir Rodríguez Rodríguez y col (La Habana, CUBA)

Rev Fed Arg Cardiol. 2014; 43(4): 167-170

Artículo de Opinión

Los articulos de opinión representan la opinión de los autores, no necesariamente las del Comité Editorial de la Revista FAC.

Péptidos natriuréticos. ¿Un cambio de paradigma?

Natriuretic peptides. A paradigm shift?

Daniel Piskorz

Instituto de Cardiología del Sanatorio Británico SA. Rosario, Santa Fe, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 30 de septiembre de 2014
Aceptado el 18 de octubre de 2014
Online el 30 de noviembre de 2014
www.fac.org.ar/revista

El autor declara no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Péptidos natriuréticos
Insuficiencia cardíaca
Inhibidores angiotensina neprilisina

Keywords:
Natriuretic peptides
Heart failure
Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors.

RESÚMEN

Los péptidos natriuréticos, descriptos inicialmente por el Prof. Adolfo de Bold, presentan efectos hemodinámicos y tisulares que balancean las acciones deletéreas cardiovascularesy renales de otros sistemas neurohumorales como el de la renina angiotensina aldosterona. Además de su rol fisiológico y fisiopatológico se ha descripto su capacidad para el diagnóstico y estratificación del riesgo en diversas condiciones clínicas, fundamentalmente en insuficiencia cardíaca. Más recientemente, fármacos que incrementan los niveles plasmáticos y tisulares de los péptidos natriuréticos han demostrado que pueden ser una alternativa emergente y muy promisoria para el tratamiento de afecciones como la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca. Investigadores argentinos han sido pioneros en la elaboración de conceptos con fuerte impacto en las estrategias preventivas y terapéuticas de las enfermedades cardiovasculares y renales.

Natriuretic peptides. A paradigm shift?

ABSTRACT

Natriuretic peptides, originally described by Prof. Adolfo de Bold, have hemodynamic and tissue effects balancing deleterious cardiovascular and renal actions by other neurohumoral systems such as renin-angiotensin-aldosterone. In addition to its physiological and pathophysiological role its capacity for diagnosis and risk stratification has been described in different clinical conditions, mainly in heart failure. More recently, drugs that increased plasma and tissue levels of natriuretic peptides have been shown as an emerging and very promising alternative for the treatment of conditions such as hypertension and heart failure. Argentina researchers have pioneered the development of concepts with strong impact on prevention and treatment strategies for cardiovascular and kidney disease.

LA INVESTIGACIÓN BÁSICA

La investigación básica de nuestro país ha sido promotora de innovadoras líneas de pensamientos, que en el mediano o largo plazo tuvieron un muy fuerte impacto sobre diversas áreas terapéuticas. Desde Eduardo Braun Menéndez, con la descripción de la angiotensina, pasando por César Milstein, con los anticuerpos monoclonales, hasta llegar hoy en día a Adolfo de Bold con los péptidos natriuréticos[1-3]. El Prof. Adolfo de Bold, un científico nacido en la ciudad de Paraná, Entre Ríos, que se tituló de Bioquímico Clínico en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Córdoba, y es Profesor en la Universidad del Instituto del Corazón en Otawa, Canadá, publicó en el año 1981 sus experimentos, en los que infundió extractos homogeneizados de miocardio ventricular y auricular a ratas anestesiadas, y observó que estos últimos incrementaban la excreción urinaria de sodio y cloro en más de 30 veces, el volumen urinario aumentaba en 10 veces y se duplicaba la eliminación de potasio por esta vía, y esto ocurría sin variaciones significativas del filtrado glomerular respecto a la infusión de músculo ventricular, concluyendo que el extracto auricular contenía un extremadamente poderoso inhibidor de la reabsorción tubular de sodio y cloro[3-4]. Con el transcurrir de los años, los conceptos desarrollados por el

Autor para correspondencia: **Dr. Daniel Piskorz.** Paraguay 40. 2000 Rosario, Argentina.
e-mail: danielpiskorz@ciudad.com.ar

investigador argentino se han ido refinando, y como él mismo reconoce en un comentario editorial, su descubrimiento se ha expandido de tal modo que no sólo se considera el rol central de los péptidos natriuréticos en el mantenimiento del balance hidroelectrolítico y en la determinación del volumen plasmático extracelular y del tono arterial, sino que ha alcanzado otros campos trascendentes como la inflamación, el metabolismo lipídico y el comportamiento humano; además, son considerados biomarcadores de enfermedad, y más recientemente se ha establecido su rol como agentes terapéuticos[5]. Por lo expuesto, los péptidos natriuréticos conforman un complejo sistema, que se manifiesta de distintas formas: atrial o tipo A, cerebral o tipo B, y tipo C, expresados preferencialmente en diferentes tejidos, con diversos receptores, y consecuencias fisiopatológicas particulares, como se observa en la **Tabla 1**.

Peptidos natriuréticos como biomarcadores

Las características biológicas del péptido natriurético tipo B o ventricular lo han convertido en un poderoso, sensible y específico biomarcador para el diagnóstico, estratificación y selección de la estrategia terapéutica de diversas condiciones clínicas, fundamentalmente en las asociadas al síndrome clínico de insuficiencia cardíaca[6-7]. La molécula precursora pre-pro-BNP, su metabolito pro-BNP y su porción biológicamente inactiva amino terminal NT-proBNP (neurotransmisor propéptido natriurético cerebral) han encontrado un rol clínicamente relevante en este contexto. En pacientes hipertensos, sin evidencias de disfunción sistólica, un NT-proBNP por encima de 119 pg/ml tuvo una sensibilidad del 87% y una especificidad del 100% para predecir una elevación de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo, caracterizada ecocardiográficamente como una relación entre la velocidad del lleno rápido del ventrículo izquierdo por doppler del orificio valvular mitral (onda E) y la velocidad diastólica temprana a nivel del anillo mitral por doppler tisular (onda e´) mayor a 15[8]. En un estudio que incluyó 4300 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se evaluó el valor pronóstico de los niveles séricos de diversas neurohormonas en el pronóstico cardiovascular, fueron considerados el BNP, la norepinefrina, la actividad de renina plasmática, la aldosterona y la endotelina, y de todas ellas, en el análisis multivariado BNP fue el mejor predictor de mortalidad y de morbimortalidad cardiovascular, ya que un valor por encima de 97 pg/ml se asociaba a un incremento de eventos 2,5 veces mayor[9]. En nuestro país, Perna et al demostraron que el NT-proBNP elevado por encima de 3700 pg/ml en la admisión de pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada es el más importante predictor independiente de rehospitalizaciones por este síndrome, elevando la probabilidad en más de cinco veces[10]. Sin embargo, los sujetos diabéticos, o los portadores de hipertrofia ventricular izquierda, las mujeres, y los individuos de más de 65 años de edad pueden presentar valores elevados de NT-proBNP aun en ausencia de disfunción cardíaca, por lo que su determinación puede ser de gran importancia cuando se indica para descartar la presencia del síndrome clínico de insuficiencia cardíaca, debido a su elevado valor predictivo negativo.

Peptidos natriuréticos en la terapeutica

La neprilisina, también llamada endopeptidasa neutra (NEP), es una enzima ligada a las membranas celulares, responsable de la degradación de los péptidos natriuréticos y de otras hormonas peptídeas como la adrenomedulina, las bradiquininas, la sustancia P, la angiotensina I y II, y la endotelina[11]. Los inhibidores de las endopeptidasas inhiben en forma simultánea dos de los más importantes

TABLA 1.

Características basales. Distintos tipos de péptidos natriuréticos, sitios y estímulos para su secreción, tipos de receptores sobre los que actúan y efectos fisiológicos.

Peptido	Origen	Estímulo	Receptor	Efecto Fisiológico
ANP Natriurético Atrial	Aurículas	Distención Auricular	**Tipo A** (GMP cíclico)	Vasodilatación Excreción sodio Reducción aldosterona Inhibición SRAA y actividad simpática
BNP Natriurético Cerebral	Ventrículos	Aumento Presión - Volumen	**Tipo A** Riñones grandes vasos	Vasodilatación Excreción sodio Reducción aldosterona Inhibición SRAA y actividad simpática
CNP Natriurético Tipo C	Endotelio Riñones Pulmones	Estrés Cizallamiento	**Tipo B** Riñones cerebro	Vasodilatación Reducción aldosterona Inhibición proliferación vascular

sistemas neurohumorales actuando sobre algunos de sus puntos claves: la enzima conversora de angiotensina y la neprilisina, y por lo tanto, aumentan por un lado los niveles séricos de péptidos natriuréticos, y por el otro, reducen la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona, por lo que cumplen un rol fundamental sobre el tono arterial, la regulación de la presión arterial, y el daño tisular (**Figura 1**). La inhibición de la enzima conversora de angiotensina reduce los niveles de angiotensina II circulante y tisular y aumenta los niveles de bradiquinina; y la inhibición de la neprilisina aumenta los niveles circulantes de péptidos natriuréticos, en consecuencia, aumenta la excreción de sodio y agua renal, disminuye el daño tisular y se produce vasodilatación arterial y descenso de la presión arterial. Más

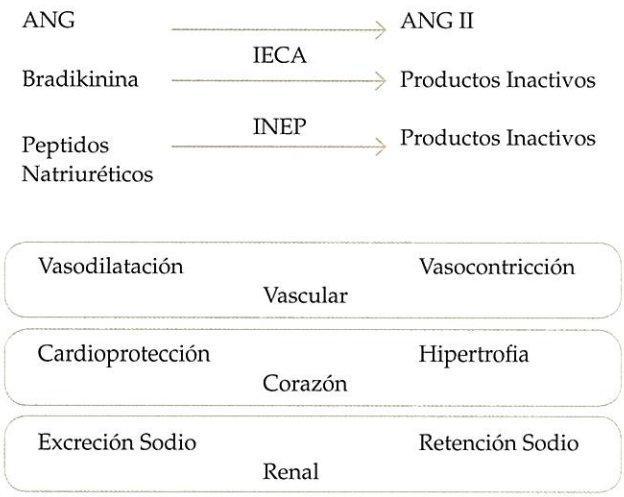


FIGURA 1.
Consecuencias humorales, hemodinámicas y tisulares de la inhibición de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) y de las endopeptidasas neutras (NEP).

recientemente, un análogo del péptido natriurético tipo C, el ANP_{4-23}, administrado in vivo intraperitoneal a ratas espontáneamente hipertensas, atenuó el desarrollo de hipertensión arterial a 8 semanas al interactuar con el receptor del péptido; y además, redujo el estrés nitroxidativo, lo que abre una nueva ventana en esta línea de investigación[12].

El omapatrilato fue el primer inhibidor con las características antes mencionadas estudiado clínicamente, y en el año 2002 se publicó el estudio OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events), que incluyó casi 6000 pacientes con insuficiencia cardíaca grados II a IV según la clasificación de New York Heart Association, y los randomizó a recibir 20 mg por día de enalapril o 40 mg por día de omapatrilato durante algo más de 1 año en promedio. El inhibidor dual mostró reducir en un 6% la mortalidad y un 9% el punto final combinado de mortalidad y hospitalizaciones respecto a enalapril, concluyéndose que si bien sus beneficios no eran superiores al inhibidor de la enzima conversora tampoco eran inferiores[13].

Posteriormente, se publicó el estudio OCTAVE (Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril), que incluyó más de 25000 pacientes hipertensos en cerca de 3300 centros de atención de 12 países, los que fueron asignados en forma randomizada a un tratamiento de enalapril u omapatrilato, con titulación forzada que podía llegar hasta 40 mg diarios u 80 mg diarios, respectivamente; luego de 8 semanas de tratamiento omapatrilato redujo la presión arterial sistólica 3,6 mm Hg más que enalapril, y la necesidad de adicionar medicamentos antihipertensivos: 27% vs 19% a 24 semanas; sin embargo, el efecto adverso angioedema fue 3 veces mayor con el inhibidor de las vasopeptidasas / enzima conversora de angiotensina que con el inhibidor ECA, y como consecuencia de ello, el desarrollo e investigación de esta droga fue definitivamente cancelado[14].

Afortunadamente, el concepto no fue abandonado, y en al año 2010 se publica el primer trabajo con un nuevo compuesto, llamado LCZ696, que a diferencia del omapatrilato, actúa dualmente bloqueando al receptor de angiotensina II e inhibiendo la neprilisina en una sola molécula, este tipo de fármacos han sido denominados ARNI (angiotensin receptor-neprylisin inhibitor). En el estudio se incluyeron algo más de 1300 pacientes, que fueron randomizados a esta nueva droga en dosis de 100 mg a 400 mg, valsartan en dosis de 80 a 320 mg, un inhibidor puro de la neprilisina llamado AHU377 en dosis de 200 mg, o placebo. Luego de 8 semanas de tratamiento AHU237 redujo la PA 4,2/2,9 mm Hg respecto al placebo; LCZ696 6,02/3,19 mm Hg en dosis de 100 mg, 11/6,14 mm Hg en dosis de 200 mg; y 12,5/6,85 mm Hg en dosis de 400 mg respecto al placebo; y valsartan 4,72/2,36 mm Hg en dosis de 80 mg; 5,69/3,17 mm Hg en dosis de 160 mg; y 6,44/4,15 mm Hg en dosis de 320 mg respecto al placebo; por lo tanto, en todas las comparaciones de dosis equivalentes LCZ696 fue superior al bloqueo puro del receptor de angiotensina II y al inhibidor puro de las vasopeptidasas, y este estudio no evidenció un exceso de angioedema[15].

Más recientemente, se publica el estudio PARAMOUNT-HF (LCZ696 compared to valsartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction), un ensayo clínico controlado en fase 2, que incluyó 301 pacientes con síndrome clínico de insuficiencia cardíaca, con clase funcional de New York Heart Association grados II y III, fracción de eyección ≥ 45%, y NT-proBNP mayor a 400 pg/ml, los que fueron randomizados en dosis crecientes de LCZ696 hasta llegar a 400 mg por día o valsartan hasta llegar a 320 mg por día, y seguidos por 12 semanas en la fase principal del estudio. El punto final primario del estudio fue la reducción del NT-proBNP, lo que fue significativamente mayor con LCZ696 en un 23%, alcanzando significación estadística; por otra parte, uno de los puntos finales secundarios fue la reducción del índice del volumen indexado de la aurícula izquierda, parámetro frecuentemente asociado a disfunción diastólica, el que se redujo en 2,6 ml/m^2 en la rama LCZ696 y aumento 0,31 ml/m^2 en la rama valsartan, y esto también alcanzó significación estadística[16].

Sin embargo, para confirmar los beneficios de LCZ696 sobre estos puntos finales subrogantes en insuficiencia cardíaca era necesario desarrollar un estudio con objetivos basados en eventos duros, y es por ello que se diseñó y desarrolló el estudio PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure), en el que se incluyeron aproximadamente 8500 pacientes con insuficiencia cardíaca clases II a IV de New York Heart Association y fracción de eyección ≤ 40%, los que fueron randomizados a LCZ696 400 mg por día o enalapril 20 mg por día, con un seguimiento promedio de 27 meses. El punto final primario combinado de muerte de causa cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca se redujo en un 20% con el inhibidor dual, mientras que la mortalidad total fue un 16% menor y la mortalidad cardiovascular un 20%; el exceso de angioedema con LCZ696 no fue significativo, y ningún paciente tuvo compromiso de la vía aérea[17].

Consideraciones finales

Las evidencias reportadas en esta revisión dan cuenta de la importancia de la formación académica en nuestro país. Primero, Eduardo Braun Menéndez, enseñando el camino del sistema renina angiotensina aldosterona, que tan dramáticamente ha cambiado el destino de las enfermedades cardiovasculares; y ahora Adolfo de Bold[18], iluminando con el descubrimiento de los péptidos natriuréticos, cuyo presente y futuro[19] abren un derrotero que contribuirá inexorablemente a acorralar la principal causa de muerte e incapacidad, las enfermedades cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braun Menéndez E, Fasciolo JC, Leloir LF, Muñoz JM. Hypertensine: the substance causing renal hypertension. Nature **1939**; 144: 980.
2. Köhler G, Milstein C: Derivation of specific antibody-producing tissue culture and tumor line by cell fussion. Eur J Inmunol **1976**; 6: 511-519.
3. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. Life Sci **1981**; 28: 89-94.
4. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. J Am Soc Nephrol **2001**, 13: 403-409.
5. de Bold AJ. Cardiac Natriuretic Peptides Gaining Further Insights into Structure–Function Relationships. J Am Coll Cardiol **2009**; 54: 133-134.
6. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med **2004**; 350: 655-63.
7. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. Nterminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. N Engl J Med **2005**; 352: 666-675.
8. Ceyhan C, Unal S, Yenisey C, Teklen T, Ceyhan FB. The role of N terminal pro-brain natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic indexes in hypertensive patients. Int J Cardiovasc Imaging **2008**; 24: 153-259.
9. Latini R, Masson S, Salio M, Hester A, Judd D, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. Eur Heart J **2004**; 25: 292-299.
10. Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, Szyszko A, Franciosi V, et al. Importance of early combined N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T measurements for long-term risk stratification of patients with decompensated heart failure. J Heart Lung Transplant **2006**; 25: 1230-1240.
11. Gardner DG, Chen S, Glenn DJ. Molecula biology of the natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension. Hypertension **2007**; 49: 419-426.
12. Li Y, Sarkar O, Brochu M, Anand-Srivastava MB. Natriuretic Peptide Receptor-C Attenuates Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats Role of Nitroxidative Stress and Gi Proteins. Hypertension **2014**; 63. http://hyper.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01772/-/DC1
13. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, et al. Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients With Chronic Heart Failure. The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation **2002**; 106: 920-926.
14. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. Am J Hypertens **2004**; 17: 103-111
15. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong Y, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010; 375: 1255-1266.
16. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double blind randomised controlled trial. Lancet **2012**; 380: 1387-1395.
17. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med **2014**; 371: 993-1000.
18. de Bold AJ. A treinta años del descubrimiento del factor natriurético atrial. Rev Fed Arg Cardiol **2011**; 40 (2): 102-4.
19. Ramos H. Los Péptidos Natriuréticos: ¿el eslabón perdido de la fisiología cardiometabólica?. Rev Fed Arg Cardiol **2013**; 42 (1): 3-4.

Artículo de Revisión

Valor de la ecocardiografía en la insuficiencia mitral. *"Evaluación funcional como guía terapéutica"*

Value of echocardiography in mitral valve regurgitation. "Functional evaluation as therapeutic guidance"

Pablo Senatra

DICAMEN. Mendoza, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 17 de agosto de 2014
Aceptado después de revisión el 12 de octubre de 2014
Online el 30 de noviembre de 2014
www.fac.org.ar/revista

El autor declara no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Insuficiencia mitral
Ecocardiografía
Reparación valvular

RESÚMEN

El normal funcionamiento del aparato valvular mitral implica la interacción entre factores estructurales y funcionales del mismo, los que pueden verse comprometidos en distintas circunstancias y por diversas etiologías. En los últimos años hubo un incremento de la prevalencia de las formas degenerativas, como también de distintas formas funcionales secundarias a cardiopatía isquémica.

El objetivo de la evaluación ecocardiográfica debe incluir la cuantificación de la insuficiencia, además de poder analizar los mecanismos implicados, así como también objetivar el impacto en la geometría y la función ventricular.

Diversos parámetros ecocardiográficos permiten definir el tiempo quirúrgico óptimo en aquellas regurgitaciones significativas, con deterioro ventricular potencialmente irreversible.

La tendencia actual es la de preservar el aparato subvalvular y elegir opciones de reparación de la válvula en casos seleccionados, siempre que sea posible.

Value of echocardiography in mitral valve regurgitation."Functional evaluation as therapeutic guidance"

Keywords:
Mitral valve regurgitation
Echocardiography
Valve repair

ABSTRACT

Normal functioning of the mitral valve apparatus involves structural and functional interaction between the same factors, which may be compromised in different circumstances and by different etiologies. In recent years there has been an increase in the prevalence of degenerative forms, as well as different functional forms secondary to ischemic heart disease.

The aim of the echocardiographic evaluation should include quantification of mitral valve regurgitation, in addition to analyzing the mechanisms involved, as well as assess the impact on ventricular geometry and function.

Several echocardiographic parameters allow to define the optimal surgical time in those with significant regurgitation, with potentially irreversible ventricular impairment.

The current trend is to preserve the subvalvular apparatus and choose options of valve repair in selected cases, whenever possible.

Autor para correspondencia: **Dr. Pablo Senatra.** DICAMEN. Belgrano 1286 Ciudad, CP 5500, Mendoza, Argentina.
e-mail: pablosenatra@yahoo.com.ar

La disfunción de la válvula mitral (VM), clínicamente significativa, es la segunda forma más común de defecto valvular en adultos.
El normal funcionamiento del **aparato valvular mitral** implica la interacción entre factores estructurales y funcionales del mismo, los que pueden verse comprometidos en distintas circunstancias y por diversas etiologías[1,2]. La tendencia actual es preservar el aparato subvalvular y optar por opciones de reparación valvular siempre que sea posible[3,4,5].

Anatomía valvular

El aparato valvular mitral esta constituido por: valvas, anillo, aparato subvalvular (cuerdas tendinosas y músculos papilares) y ventrículo izquierdo.

Aparato valvular

Constituido por dos valvas de tejido fibroelástico, una anterior y otra posterior (espesor de 1mm), con sus respectivas áreas comisurales anterior y posterior[6].
Ancladas en sus bases al tejido fibromuscular del anillo y en sus bordes libres a las cuerdas tendinosas. Logrando una coaptación óptima entre la superficie libre de las valvas y el orificio mitral.
La valva anterior tiene forma trapezoidal, extendiéndose verticalmente anclada al tercio anterior del anillo. Mientras que la valva posterior esta fijada a los dos tercios posteriores del anillo. La valva posterior tiene estrecha relación con la base mural del ventrículo izquierdo, punto de mayor estrés sistólico.
Ambas valvas presentan dos zonas desde la base al borde libre: zona auricular o membranosa (lisa y traslúcida) y zona de coaptación (rugosa, nodular y más gruesa, debido a la fusión de cuerdas tendinosas).
A diferencia de la valva anterior la posterior presenta dos identaciones en su borde libre que permiten la total apertura en fase diastólica, delimitando tres segmentos. El segmento medio tiene forma más redundante y mayor grosor, dado que soporta mayores presiones sistólicas, lo cual explica la predisposición del mismo a prolapsar y lesionarse.

Anillo

Constituye la unión anatómica entre aurícula y ventrículo, formando parte del esqueleto fibroso cardíaco. Constituido por fibras colágenas, elásticas y musculares. La porción posterior está formada por una banda fina de tejido conectivo sin vincularse a ninguna estructura rígida, produciéndose en esta zona fenómenos de dilatación y calcificación.
Tiene forma elíptica (en forma de D), con una conformación tridimensional en silla de montar, presentando dos puntos más bajos los trígonos y un punto más alto el punto medio de la valva anterior. Presenta un área normal de 5 a 11cm², modificándose la misma durante el ciclo cardíaco. La disminución sistólica del área favorece la normal coaptación, dichos cambios de superficie se deben a modificaciones del anillo posterior.
También el anillo presenta un movimiento oscilante, el cual puede valorarse mediante doppler tisular al evaluar la función diastólica ventricular[7].

Cuerdas tendinosas y músculos papilares

Las cuerdas tendinosas están constituidas por tejido conectivo. Se disponen uniendo la superficie ventricular y el borde libre de las valvas con los músculos papilares. Aproximadamente 25 cuerdas se originan de cada músculo papilar y se subdividen progresivamente para insertarse en las valvas.
Se clasifican según su inserción entre el borde libre y la base de las valvas. Cuerdas marginales en el borde libre (evitan el prolapso); cuerdas intermedias o secundarias insertadas en la cara ventricular de las valvas con el objetivo de disminuir tensión sobre las mismas.
Los músculos papilares son dos, el anterolateral de mayor tamaño, recibe doble irrigación desde el ramo obtuso marginal de la arteria circunfleja y desde la primera diagonal, rama de la descendente anterior.
El posteromedial tiene dos cuerpos, menor tamaño y recibe irrigación de la descendente posterior, rama de la coronaria derecha en 90% de casos y de la circunfleja en el 10%, tornándolo más vulnerable a procesos isquémicos.

Ventrículo izquierdo

La continuidad de los músculos papilares con el ventrículo izquierdo, explica el papel determinante de este en el control del movimiento de los velos mitrales. Dado que el ventrículo sostiene al aparato mitral cualquier alteración geométrica o funcional, global o regional puedealterarel mecanismo de cierre y apertura mitral.

MECANISMOS DE INSUFICIENCIA

El denominador común en la insuficiencia mitral (IM) es una alteración en la normal coaptación de los velos mitrales. Una de las clasificaciones más utilizadas es la de Carpentier, que agrupa los casos de acuerdo a la posición de los velos respecto al anillo mitral. Se describen tres tipos de disfunción valvular.
Tipo I. Movilidad valvular normal con dilatación anular severa o perforación de una de las valvas. (**Figura 1**).

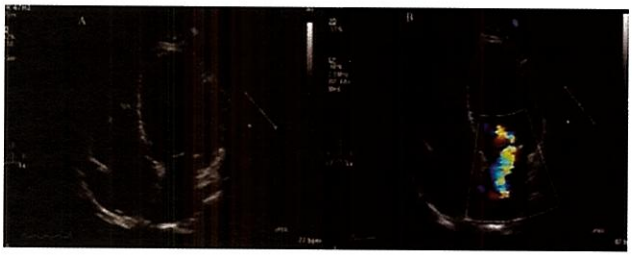


FIGURA 1.
Insuficiencia Mitral Tipo I.

Tipo II. Movilidad excesiva de las valvas, secundaria a elongación patológica de cuerdas o rotura de estas. Flujo regurgitante en dirección contraria a valva afectada. (**Figura 2**).



FIGURA 2.
Insuficiencia Mitral Tipo II.

Tipo III. Movilidad restringida debido a retracción del aparato subvalvular (IIIa) (Frecuente en la enfermedad reumática o etiologías inflamatorias) o causas funcionales con dilatación marcada ventricular o desplazamiento de músculos papilares generando tethering de la valva (IIIb). Flujo regurgitante dirigido a valva afectada o central en casos de dilatación ventricular (**Figura 3**).

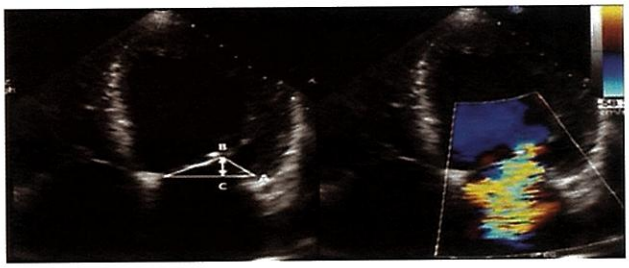


FIGURA 3.
Insuficiencia Mitral Tipo III.

ETIOLOGÍA

En años recientes se produjo un importante descenso en la prevalencia de la enfermedad valvular reumática, adquiriendo principal relevancia las formas degenerativas e isquémicas, conformes a cambios en expectativa de vida y tratamientos actuales[8].

La enfermedad degenerativa abarca un espectro amplio de lesiones, desde rotura de cuerdas tendinosas con prolapso de un solo segmento, en una válvula por demás sana, al prolapso de múltiples segmentos en valvas con tejido redundante y dilatación anular[9]. Se describen dos formas clínicas opuestas, la enfermedad fibroelástica (EFE) y la enfermedad de Barlow (EB)[10].

La EFE se observa en mayores de 60 años con una historia corta de enfermedad valvular. La causa la constituye una fibrilinopatía, que provoca debilidad, elongación y rotura de cuerdas tendinosas. Usualmente compromete al segmento medio de la valva posterior. Los velos son delgados y traslúcidos, con anillos sin dilatación, generalmente <32mm.

Otro grupo lo constituye la enfermedad de Barlow, la cual afecta a individuos jóvenes con una larga historia de seguimiento cardiológico por soplo mitral. Presenta afección difusa, con prolapso y degeneración mixomatosa de múltiples segmentos en una o ambas valvas, con dilatación anular >36mm (**Figura 4**).

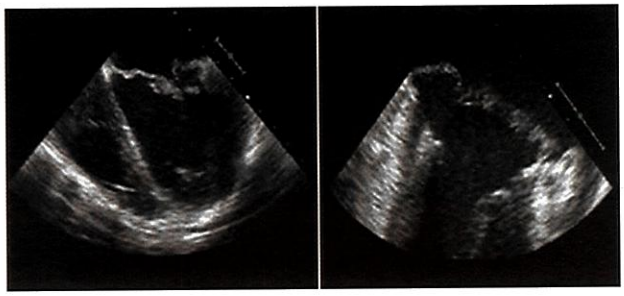


FIGURA 4.
Insuficiencia Mitral orgánica por degeneración mixomatosa difusa con engrosamiento de ambas valvas y prolapso de múltiples segmentos.

La IM isquémica puede observarse en hasta 50% de los síndromes coronarios agudos dentro de los primeros 30 días, persistiendo en el tiempo en hasta20% de los casos. Constituye un factor pronóstico independiente. Valores de AORE (área orificio regurgitante efectiva) >0.2cm² en etiología isquémica duplican el riesgo, al igual que valores de 0.4cm² en la etiología degenerativa[11] (**Figura 5**).

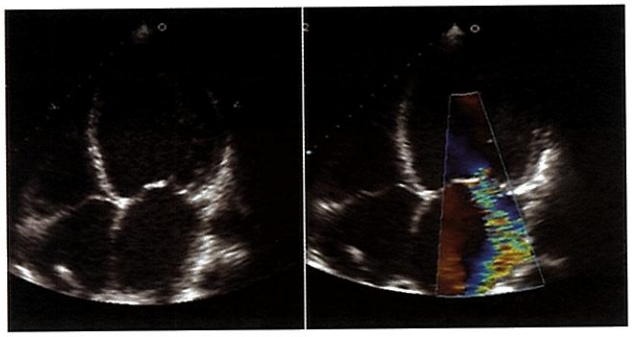


FIGURA 5.
Insuficiencia Mitral funcional isquémica. Paciente con antecedente de infarto inferior con restricción del cierre de valva posterior generando IM significativa.

La IM isquémica puede presentarse de forma aguda con rotura de musculo papilar (orgánica) o bien como consecuencia del remodelado del ventrículo izquierdo y del desplazamiento apical e inferior de los músculos papilares, generando tironeamiento de las valvas (Tethering) y alterando el punto normal de coaptación. Cuando la restricción afecta localmente al músculo posteromedial, en infartos inferoposteriores, se produce una restricción al cierre asimétrica. Mientras que en casos de isquemia difusa, ambas valvas se tornan restrictivas con insuficiencia central[12].

En resumen la alteración geométrica y funcional del ventrículo izquierdo modifica la normal interacción entre fuerzas de cierre y tracción (tethering) sobre el aparato valvular. Además de lo mencionado, son determinantes del grado de insuficiencia las condiciones de carga, poscarga fundamentalmente.

VALORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA

La evaluación ecocardiográfica debe aportar información detallada acerca de la estructura valvular y anular, así como de la extensión y localización de la afección. Incluyendo una descripción detallada de la geometría y funcionalidad cavitaria[13]. *El examen metódico debe incluir*:

Vista de cuatro cámaras

El eco transtorácico (ETT), permite observar especialmente la valva anterior A2 y A3, así como el segmento lateral de la valva posterior P1. El eco transesofágico (ETE) permite observar prácticamente todos los segmentos en función del grado de rotación del transductor. El transductor a 0° muestra los segmentos medios de ambas valvas (A2 y P2). Rotando la sonda unos 20°, se obtiene una visión de los segmentos más laterales como A2, A1 y P1 (**Figura 6**).

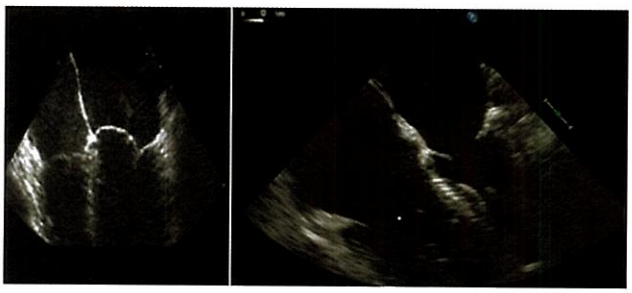


FIGURA 6.
Vista de 4 cámaras.

Vista de ambas comisuras

Obtenible con el ETT desde un plano apical de dos cámaras o rotando la sonda desde ETE a 60°, plano perpendicular a las comisuras. Se observa P3 (a la izquierda de la imagen), A2 (centro) y P1(a la derecha). En este plano normalmente se observan los músculos papilares. La altura de P1 y P3 se puede estimar desde este plano, dato primordial a la hora de decidir una posible reparación, dado que con alturas mayores a 15mm, se puede asumir una tendencia a que se produzca movimiento sistólico anterior tras la reparación con resultados desfavorables[14] (**Figura 7**).

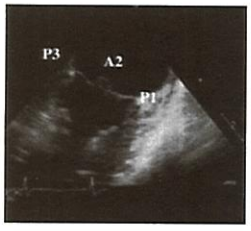


FIGURA 7.
Vista de ambas comisuras.

Vista bicameral

Con el eco transesofágico (ETE), rotando a 90° el transductor, se observa P3 a la izquierda de la imagen y todos los segmentos de la valva anterior a la derecha de la imagen. Con esta vista, se observa la valva anterior en su totalidad y la línea de coaptación (A3 y P3).

Vista paraesternal, eje largo o sagital

La vista sagital con el ETE a 120°, corta la línea de coaptación perpendicularmente, atravesando P2 (izquierda) y A2 (derecha).

Su utilidad es máxima para observar P2, segmento que prolapsa con mayor frecuencia en la etiología degenerativa. Esta vista permite medir el diámetro anular, considerando dilatación anular al cociente entre el anillo y la valva anterior >1.3 o un diámetro anular >35mm. Permite estimar el grado de calcificación anular y subvalvular, datos fundamentales a la hora de planificar una eventual reparación valvular (**Figura 8**).

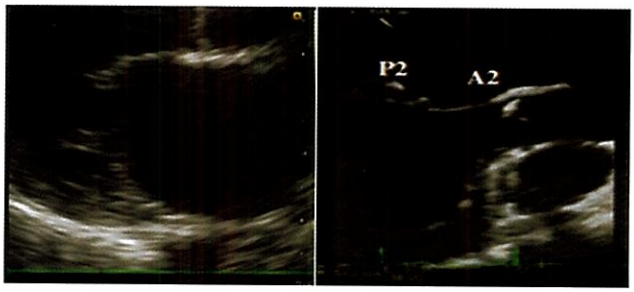


FIGURA 8.
Vista paraesternal, eje largo o sagital.

Eje corto paraesternal o vista transgástrica

El ETE en fase diastólica permite evaluar todos los segmentos y ambas comisuras, lo que suele ser dificultoso desde el ETT. En fase sistólica podemos deducir el segmento patológico siguiendo el flujo regurgitante. Permite además la observación del aparato subvalvular.

Ecocadiograma tridimensional

Permite realizar una evaluación anatómica y funcional, tanto del anillo como de ambas valvas, también cuantificar el volumen del tenting en lugar del área de manera más fidedigna[15]. Teniendo en cuenta la geometría del anillo en forma de silla de montar, las imágenes bidimensionales pueden sobrestimar los grados de prolapso. En este aspecto las reconstrucciones tridimensionales visualizan los segmentos prolapsados de forma convexa desde la aurícula y cóncava desde el ventrículo, lo cual aporta una correlación exacta con la visión quirúrgica[16].

Son puntos de interés quirúrgico: **a)** El área del anillo (determina el tamaño del anillo a implantar), **b)** La superficie de las valvas, **c)** El segmento prolapsado y volumen de prolapso, **d)** El volumen y altura del tenting.

TÉCNICAS DE REPARACIÓN MITRAL

La reproducibilidad de las técnicas de reconstrucción valvular, para obtener resultados predecibles y estables a largo

plazo, es un factor limitante, que puede superarse mediante una formación adecuada y experiencia progresiva.
La selección de los pacientes se basa en la enfermedad valvular más que en su causa, edad, o condición física. El beneficio, en casos correctamente seleccionados, es claro[17].
El volumen promedio de procedimientos que se asocia significativamente con mayor tasa de éxitos en la ejecución de la reparación mitral requiere de 20-50 procedimientos anuales[18].
Actualmente, la reparación mitral se asocia con <1% de mortalidad operatoria en muchos centros, y los resultados finales siguen mejorando[19].
Con la aplicación rutinaria de la anuloplastia con anillo rígido, la supervivencia del paciente a largo plazo está más influenciada por las características basales del paciente y por sus comorbilidades que por la isquemia *"per se"* como causa de la regurgitación mitral[20].
En la actualidad existe fuerte evidencia para intentar reparar la válvula, siempre que sea posible. La reparación conlleva menor mortalidad hospitalaria, menor incidencia de endocarditis, mejor función ventricular a corto y largo plazo, así como mayor sobrevida a largo plazo con menor incidencia de accidentes tromboembólicos y hemorragias[21].
Es clave el papel del cardiólogo en el aumento de la tasa de reparación de la válvula mitral en ocasión de enfermedad valvular degenerativa[22].
En ocasión de que la etiología de la IM sea isquémica, el tratamiento se basa en la revascularización miocárdica simultánea con anuloplástia restrictiva con anillo. Si en cambio, la etiología degenerativa es causa de la rotura de cuerdas de la parte media de la valva posterior (P2), se procede a la resección cuadrangular o triangular más anuloplastía, combinando técnicas de deslizamiento, neocuerdas o resección, según sea el caso[23].

TABLA 1.
Predictores ecocardiográficos de reparación mitral fallida

IM orgánica	IM funcional
Jet central severo	Altura de tenting ≥1 cm
Dilatación anular ≥50 mm	Área de tenting >2,5 cm2
Lesiones en 3 o más segmentos	Angulo posterolateral >45°
Lesiones de la valva anterior	Acinesia ventricular

Existen una serie de parámetros ecocardiográficos predictores de fracaso en la reparación valvular (**Tabla 1**). Entre ellos se destacan: presencia de flujo regurgitante central grave, dilatación anular (≥50mm), tres o más segmentos afectados, afección de valva anterior y calcificación extensa entre otros. El diámetro ventricular izquierdo de fin de sístole (*LVESD*) ≥40 mm en insuficiencia mitral debido a valvas dislocadas/ *"leaflets"* se asocia, de manera independiente, a mayor mortalidad, tanto con tratamiento médico, como después de la cirugía mitral[24].
En los casos de regurgitación mitral isquémica, mediante eco transtorácico (ETT): una distancia de coaptación >1cm (altura del tenting), área sistólica de tenting >2.5cm^2 (incluye plano valvular y valvas), angulación de valva posterior >45°, flujo regurgitante central o posteromedial y una marcada hipertrofia ventricular, incrementan el riesgo de fracaso luego de la reparación.
A la hora de definir el tratamiento quirúrgico, estudios pronósticos como la prueba de esfuerzo graduada y el dosaje de BNP (Péptido Natriurético Cerebral) facilitan la toma de decisiones[25,26].
La reparación percutánea de la válvula mitral, además en contraste con la reparación quirúrgica o sustitución, no afecta negativamente a la función del ventrículo derecho[27].

CONCLUSIONES

La regurgitación mitral es una patología frecuentemente reportada en el informe de ecocardiogramas, cuya evaluación precisa es esencial para la adecuada gestión y toma de decisiones.
La ecocardiografía es la principal técnica de imagen para la evaluación de la válvula mitral. Proporciona una herramienta precisa y no invasiva para cuantificar la regurgitación mitral y evaluar la morfología, la geometría y la función del aparato valvular mitral[28], base para comprender su mecanismo fisiopatológico y la clasificación propuesta de la enfermedad valvular mitral.
Significativa variación persiste, aún en la moderna era quirúrgica de la regurgitación mitral, en el desempeño de la válvula mitral, según se trate de reparación mitral o reemplazo valvular mitral.

Agradecimientos
A los Dres. Raúl Edgar Ortego, Adrián D Ovidio por sus aportes y dedicación en la revisión de este material y a la Dra. Vanessa Moñivas Palomero por la disposición a ceder las imágenes que fuesen necesarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet **2006**; 368: 1005-11.
2. Lung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. Nat Rev Cardiol, **2011**; 8 (3): 162-72.
3. Carpentier A. Cardiac valve surgery - the "French correction". J Thorac Cardiovasc Surg, **1983**; 86: 323-37.
4. Adams DH, Anyanwu AC, Sugeng L, et al. Degenerative mitral valve regurgitation: surgical echocardiography. Curr Cardiol Rep **2008**; 10: 226-32.
5. Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. Circulation **1972**; 46: 227-39.
6. Okamoto H, Itoh Y, Nara Y. Geometric analysis of the anterior mitral leaflet and mitral valve orifice in cadaveric hearts. Circ J **2007**; 71: 1794-9.
7. Nagueh SF. Hemodynamic determinants of mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. J Am Coll Cardiol **2001**; 37: 278-85.
8. Essop MR, Nkomo VT. Rheumatic and nonrheumatic valvular heart disease: epidemiology, management, and prevention in Africa. Circulation **2005**; 112: 3584-91.

Bibliografía completa disponible en **www.fac.org.ar**

Rev Fed Arg Cardiol. 2014; 43(4): 176-181

Artículo Original

Hallazgos bioquímicos y ateroescleróticos en una colonia de ratonesdeficientes en apolipoproteina E. ¿Un modelo posible?

Biochemical changes and aortic atherosclerosis in a colony ofapolipoprotein-e deficient mice. A possible model?

Aída Aguilera, Matilde Otero-Losada, Gabriel Cao, Enriqueta Serafini, Angélica Muller, Francisco Azzato, José Milei

Instituto de Investigaciones Cardiológicas. Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. ININCA. UBA. CONICET Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 1 de junio de 2014
Aceptado después de revisión el 18 de agosto de 2014
Online el 30 de noviembre de 2014
www.fac.org.ar/revista

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
ApoE$^{-/-}$
Aterosclerosis
Hipertrigliceridemia
Aorta
Hígado

RESÚMEN

Objetivo: Estudiar la secuencia temporal de cambios bioquímicos y patológicos a nivel hepático y aórtico, en ratones deficientes en apoliproteína-E (8 semanas de edad, dieta estándar).
Métodos: A las 16, 20 y 30 semanas de edad se practicó eutanasia (difenilhidantoína y pentobarbital sódicos). Se determinaron glucemia, niveles de colesterol total y sus fracciones de alta y baja densidad (métodos bioquímicos rutinarios). Se obtuvieron secciones de hígado y aorta ascendente y se procesaron convencionalmente para morfología y morfometría.
Resultados: Se observó hiperglucemia (20 semanas, 39%, p<0.02), hipertrigliceridemia (x 2.8, p<0.01), aumento de colesterol no-HDL (71%, p<0.05) y disminución de HDL (-26%, p<0.05) a las 30 semanas. La inflamación hepática aumentó (x4, p<0.01) y la inflamación portal se duplicó (p<0.03) (semanas 20-30). En la semana 30: el área de placa aórtica se quintuplicó (p<0.0001), el porcentaje de estenosis aumentó (x 2.4, p<0.01), la relación íntima-media se triplicó (p<0.05) con adelgazamiento de la media (-69%, p<0.01). La lesión preaterosclerótica consistió en acumulaciones subendoteliales de células espumosas a diferencia del humano en el que el engrosamiento intimal es a expensas de proliferación de células musculares lisas.
Conclusiones: Los ratones ApoE$^{-/-}$ desarrollaron hiperglucemia temprana, seguida de dislipidemia con predominio de hipertrigliceridemia, y patología hepática y aórtica. La cinética de los cambios sugiere que la hipertrigliceridemia, el descenso de HDL y la inflamación hepática favorecieron la progresión del daño aórtico. Aún cuando la secuencia de eventos es distinta a la observada en el humano, este modelo es útil para estudiar mecanismos bioquímicos y moleculares en aterosclerosis.

Biochemical changes and aortic atherosclerosis in a colony ofapolipoprotein-e deficient mice. A possible model?

Keywords:
ApoE$^{-/-}$
Atherosclerosis
Hypertriglyceridemia
Aorta
Liver

ABSTRACT

Aim: To evaluate the sequence of biochemical and pathological changes in liver and abdominal aorta in apolipoprotein-E deficient mice (8 weeks old, standard diet) in relation with age.
Materials and methods: euthanasia (pentobarbital sodium and phenytoin) was practiced at 16, 20 and 30 weeks of age. Glycemia and the level of total cholesterol and its fractions were biochemically routinely determined. Sections of the liver and the ascending aorta were dissected and conventionally processed for morphology and morphometry.
Results: Hyperglycemia was observed at 20 weeks (39%, p<0.02). Hypertriglyceridemia (x2.8,

Autor para correspondencia: **Dr. José Milei.** Instituto de Investigaciones Cardiológicas. (ININCA) UBA - CONICET. Marcelo T. de Alvear 2270 (C1122AAJ). Buenos Aires, Argentina. *e-mail:* ininca@fmed.uba.ar

p<0.01), an increase in non-HDL cholesterol (71%, p<0.05) and a decrease in HDL cholesterol (-26%, p<0.05) were found at 30 weeks. Liver inflammation and portal inflammation increased (4-fold, p<0.01 and 2-fold, p<0.03 respectively) between weeks 20-30. At week 30: aortic plaque area and the percentage of stenosis increased (respectively 5-fold, p<0.0001 and 2.4-fold, p<0.01) and the intima-media ratio increased (3-fold, p<0.05) with media thinning (-69 %, p<0.01). Pre-atherosclerotic lesions consisted of subendothelial clusters of foamy cells in contrast with intimal thickening due to smooth muscle cell proliferation as typically found in man.

Conclusions: ApoE$^{-/-}$ mice spontaneously developed early hyperglycemia, followed by dyslipidemia with hypertriglyceridemia, and hepatic and aortic pathology. The sequence of the changes suggests that hypertriglyceridemia, decreased levels of HDL and hepatic inflammation favored aortic damage progression. Otherwise morphologically similar, the sequence of events resulting in plaque formation is different to that found in man. Bearing this in mind, the ApoE$^{-/-}$ mice model may be used to study the biochemical and molecular events underlying atherosclerosis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad aterosclerótica está asociada a una variedad de factores etiológicos. Se ha demostrado que los factores genéticos y ambientales, solos o en combinación con otros, desempeñan un papel importante en la etiología de la aterosclerosis[1]. Se ha informado que cuando ciertos animales con predisposición genética a la aterosclerosisson alimentados con dietas ricas en grasas, presentan aceleración de desarrollo de lesiones vasculares inducidas por la dieta[2].

La apolipoproteína E (ApoE) fue descripta por primera vez como un componente de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)[3]. La ApoE es un ligando para el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y juega un papel crucial en la absorción mediada por receptor, de todas las partículas de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG), incluyendo VLDL, quilomicrones y sus remanentes[4]. Por lo tanto, la carencia de ApoE ocasiona la acumulación plasmática de los remanentes ricos en colesterol, cuya circulación prolongada es aterogénica[2].La ApoE es sintetizada principalmente en el hígado y los macrófagos. Las evidencias indican que, además de sus efectos en la regulación de las lipoproteínas plasmáticas, también actúa como un modulador inmunológico. Se ha demostrado en estudios *in vitro* que la ApoE podría inhibir la proliferación linfocitaria[5] e interferir el proceso de activación de células Tindirectamente por su influencia en la expresión de IL-2[6]. Estos datos sugieren que las apolipoproteínas E podrían regular la expresión de las citoquinas. Sin embargo, no hay estudios en este sentido a nivel de las citoquinas hepáticas y tampoco con referencia a la relación entre disfunción del metabolismo lipídico y nivel de citoquinas.

Se considera que los ratones genéticamente deficientes en apolipoproteína E (ApoE$^{-/-}$) son un modelo para el estudio de aterosclerosis, ya que el desarrollo de hipertrigliceridemia y la aparición de lesiones arteriales espontáneas reproducen las condiciones propias de la aterosclerosis humana si bien el inicio del proceso aterogénico es totalmente diferente. En nuestro Instituto se realizaron diversos estudios en los que se demostró que la evolución de las lesiones ateroscleróticas en los ratones ApoE$^{-/-}$ podría estar asociada con la progresión hacia una forma inflamatoria grave de daño hepático. Se evidenció una serie de cambios rápidos yt ransitorios alrededor de las 20 semanas de vida, los cuales podrían ser determinantes de la progresión del daño tisular en este modelo transgénico experimental[7]. Asimismo, los ratones ApoE$^{-/-}$ que consumieron bebidas cola endulzadas artificialmente con edulcorantes no nutritivos (cola "light" por su bajo aporte calórico) experimentaron alteraciones no metabólicas independientemente de la expansión de la placa aterosclerótica. Ésto sugeriría que ante la existencia de predisposición genética pro-aterogénica, el consumo de bebidas tipo cola edulcoradas artificialmente podría intensificar las lesiones ateroscleróticas[8]. Por último, se observó que el consumo de bebidas cola, independientemente del contenido de azúcar, aceleró el desarrollo de aterosclerosis en ratones ApoE$^{-/-}$ favoreciendo el crecimiento de la placa aórtica (remodelación interna) sobre el adelgazamiento de la capa media. Los efectos del tratamiento con bebidas cola entre las semanas 8 y 16 del estudio no revirtieron aún mucho tiempo después de la interrupción del consumo de las mismas (semana 30 del estudio). Los datos sugieren que el consumo sostenido de bebidas cola durante las etapas tempranas de la vida puede acelerar el agravamiento del daño aterosclerótico en la adultez, en un escenario genéticamente favorable, tal como ocurre en el caso de los ratones ApoE$^{-/-}$ propensos al desarrollo de aterosclerosis[9].

El objetivo de este trabajo es identificar, describir y cuantificar nuestros hallazgos a nivel bioquímico y en aterosclerosis coronaria resultantes del consumo precoz de bebidas cola en una colonia de ratones ApoE$^{-/-}$. La información procedente representa un aporte y estímulo para el fomento de nuevas investigaciones que continúen indagando en un tema tan actual y acuciante a nivel global como la aterosclerosis con datos locales.

MÉTODOS

Declaración Ética. El experimento fue aprobado por el Comité de cuidados de animales de la Facultad de Medicina de la UBA (CICUAL) y se realizó según la guía de investigación de animales ARRIVE[10].

Un lote de cuarenta y dos ratones transgénicos con deficiencia de apolipoproteína E (ApoE$^{-/-}$) (C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine, USA) se alimentaron *ad libitum*con comida comercial estándar para roedores (16%-18% de proteínas, 0.2 g% de sodio, Cooperación, Buenos Aires, Argentina) y agua. Los animales fueron alojados en un bioterio a temperatura ambiente controlada y con ciclos de luz/oscuridad de 12hs. El consumo de alimentos sólidos y líquidos fue medido 2 veces por semana y el peso corporal se determinó semanalmente.

Del total de los animales ingresados sólo 30 ratones completaron el estudio, ya que 12 de ellos murieron repentinamente. Se distribuyeron en forma aleatoria grupos de 10 ratones, y posteriormente fueron sacrificados a las 16, 20 y 30 semanas de vida. Cabe mencionar que este tipo de ratones presenta múltiples alteraciones que disminuyen su viabilidad, siendo esperable la frecuencia de decesos observada en nuestro estudio.

Se practicó eutanasia de los animales bajo anestesia con difenilhidantoína y pentobarbital sódicos (Euthanyl®). Las muestras de sangre se obtuvieron mediante punción ventricular. Se utilizaron kits comerciales de uso rutinario en el laboratorio experimental. En alícuotas de plasma se llevó a cabo la determinación de la concentración de: glucosa mediante enzimo-colorimetría (Sigma Chemical Co., St.Louis,MO, kit #315-100) seguida de espectrofotometría, colesterol total (CT) y sus fracciones de alta densidad (HDL) y baja densidad (no-HDL) por reacción enzimática (Sigma Chemical Co., St.Louis,MO, kit #402-20) y triglicéridos(Sigma ChemicalCo., St. Louis,MO, kit #344-20). Las lipoproteínas se separaron por ultracentrifugación (intervalo de densidad: para HDL1.063 a 1.210g/ml,HDL>1.63 g/ml) utilizando un rotor TLA-100(Beckman Instruments, Palo Alto, CA).

Se desecaron secciones de hígado, riñones, corazón y aorta ascendente. Las muestras se fijaron en formaldehído al 10% (pH=7.0) a temperatura ambiente durante 24hs como mínimo. Luego de la deshidratación (secuencia de etanol al 50%, 70% y100% en agua), los tejidos se incluyeron en bloques de parafina. Se obtuvieron 6 secciones aórticas transversales consecutivas (4µm) a nivel de las valvas de la válvula aórtica a lo largo del seno aórtico, las cuales se tiñeron con hematoxilina-eosina, colorante tricrómico de Heidenhain (Azan) y orceína para la identificación de fibras elásticas.

Cada una delas 6 secciones transversales se analizó usando un programa acoplado a un microscopio NikonEclipseE400 (programa Image ProPlus para Windows, v3). Se cuantificaron el área de placa y los espesores de las capas íntima y media. Se calculó la relación entre el área de placa y la capa media (relación placa/media) para estimar el grado de remodelación arterial[11]. Se procesaron secciones de hígado de 4 µm para microscopía y se determinó el grado de inflamación del parénquima de acuerdo con la escala de esteatohepatitis no alcohólica (non alcoholic steato hepatitis, NASH)[12], cuya puntuación va del 0 al 4 e incluye: esteatosis, inflamación del parénquima, daño hepatocelular, inflamación portal y fibrosis.

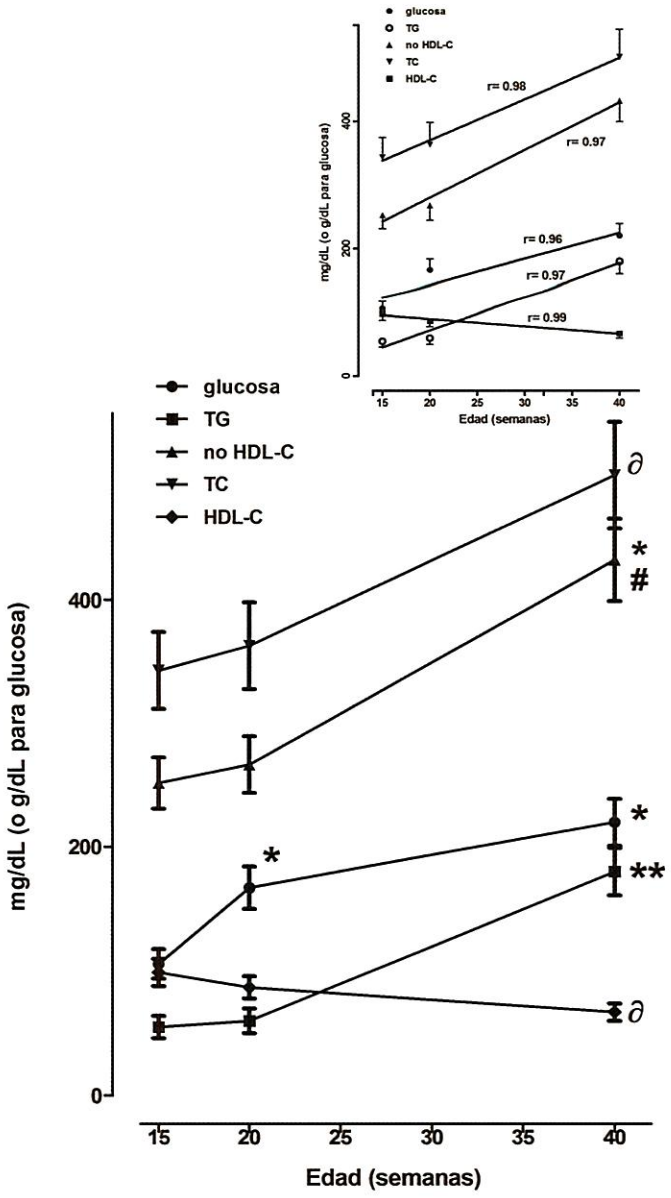


FIGURA 1

Bioquímica sanguínea en función de la edad de los animales.

Los resultados se expresan como valor promedio ± ES. *p<0.02 vs 16 semanas; ** p<0.01 vs 16 ó 20 semanas; # p<0.05 vs 20 semanas; ∂ p<0.05 vs 16 semanas.

Análisis estadístico

Los datos fueron sometidos al análisis multivariado de la varianza (MANOVA) basado en un diseño factorial (programa SPSS™ versión 17.0). Ésto permitió identificarlas principales fuentes posibles de variación de los valores, i.e.: el tratamiento y la edad. Finalmente, la prueba de Dunnett permitió evaluar las diferencias entre grupos experimentales a distintos tiempos durante el curso del estudio. Se

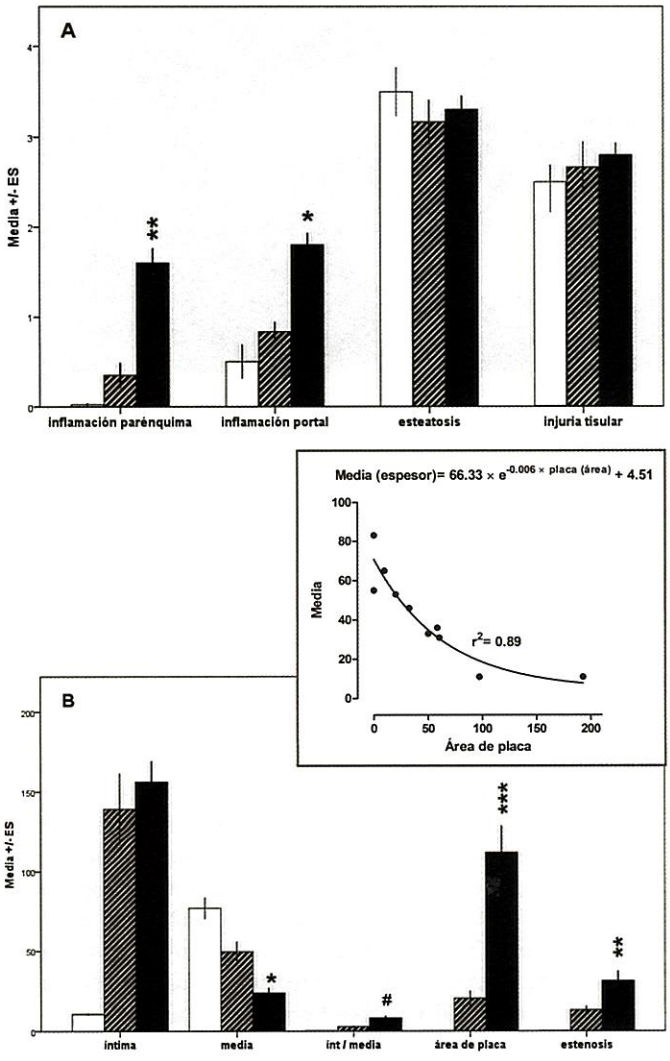


FIGURA 2.
Patología hepática (A) y aórtica (B) en función de la edad de los animales.
Columnas: blanco (16 semanas), rayado diagonal (20 semanas), negro (30 semanas). Los resultados se expresan como valor promedio ± ES; (A) *p<0.03, ** p<0.01 vs 16 ó 20 semanas; (B) # p<0.05 vs 16 semanas,* p<0.01 vs 16 ó 20 semanas, ** p<0.01 vs 16 semanas, ***p<0.0001 vs 16 ó 20 semanas.

confirmó la existencia de cambios significativos cuando la probabilidad de obtener un resultado falso positivo fue menor al 5% y se adoptó convencionalmente una p<0.05 (error de tipo I, falso positivo: aceptar la hipótesis alternativa cuando la hipótesis nula es verdadera).

RESULTADOS

El peso corporal y la ingesta nutricional de los ratones ApoE$^{-/-}$ no se modificaron a lo largo del estudio (**Tabla1**). Los decesos observados a distintos tiempos (12 animales de un total de 42 animales ingresados al inicio) serían atribuibles a las lesiones ateroscleróticas coronarias avanzadas

TABLA 1.
Peso corporal de los ratones ApoE$^{-/-}$ y consumo diario de líquido y sólido.

Edad (semanas)	16	20	30
Peso corporal (g)	26,40 ± 3,01	26,73 ± 3,41	26,31 ± 3,63
Ingesta sólida (g)	3,08 ±0.23	3,56 ±0.33	3,52 ±0.22
Ingesta líquida (mL)	4,71 ± 1,13	4,75 ± 1,09	4,74 ± 1,95
Ingesta sólida/ peso corporal (g/g)	0,13 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,13 ± 0,01
Ingesta líquida/ peso corporal (mL/g)	0,18 ± 0,06	0,18 ± 0,05	0,18 ± 0,01

Los resultados están expresados como valor promedio ± ES de 10 animales por grupo.

como las descriptas en los exámenes histológicos. En efecto, los animales muertos mostraron lesiones de gravedad.

Bioquímica Sanguínea

El tiempo de vida fue un factor de variación en los niveles plasmáticos de glucosa ($F_{2,20}$= 3.55, p<0.05), triglicéridos (TG) ($F_{2,20}$= 4.86, p<0.02), no-HDL ($F_{2,20}$= 3.75, p<0.04), colesterol total (CT) ($F_{2,20}$= 3.52, p<0.05) y la fracción HDL ($F_{2,20}$= 3.61, p<0.05). La glucemia aumentó a las 20 semanas (39%, p<0.02 vs16 semanas) seguida por un aumento en el nivel de TG (2.8 veces vs 16 semanas ó 20 semanas, p<0.01), la fracción no-HDL (71% vs 16 semanas, p<0.02; 62% vs 20 semanas, p<0.05) y CT (46% vs 16 semanas, p<0.05) y una disminución en la fracción HDL (-26% vs 16 semanas, p<0.05) a las 30 semanas (**Figura 1**).

Patología hepática y aórtica

La edad de los animales fue un factor de variación determinante en la inflamación del parénquima hepático ($F_{2,20}$ = 8.38, p <0.002), el grado de inflamación portal ($F_{2,20}$ = 6.42, p <0.007), el espesor de la capa íntima ($F_{2,20}$= 3.51, p <0.05), el espesor de la capa media ($F_{2,20}$ = 6.90, p <0.005), la relación íntima/media ($F_{2,20}$ = 6.18, p<0.008), el área de la placa aórtica ($F_{2,20}$ = 8,68, p <0.002) y el porcentaje de estenosis ($F_{2,20}$ = 4.69, p <0.02).

La inflamación del parénquima hepático aumentó 4 veces (p<0.01) y el grado de inflamación portal se duplicó (p <0.03) entre las 20 y 30 semanas (**Figura 2A**). A las 30 semanas: el área de la placa aórtica se quintuplicó (p<0.0001), el porcentaje de estenosis aumentó 2.4 veces (p<0.01), la relación de la íntima-media se triplicó (p<0.05) y el espesor de la capa media se redujo (-50% vs 20 semanas, p<0.01;-69% vs 16 semanas, p<0.01) (**Figura 2B**).

El espesor de la capa media de la aorta disminuyó exponencialmente con el aumento del área de placa (81% de la varianza explicada, p<0.001) (**Figura 2B superior**).

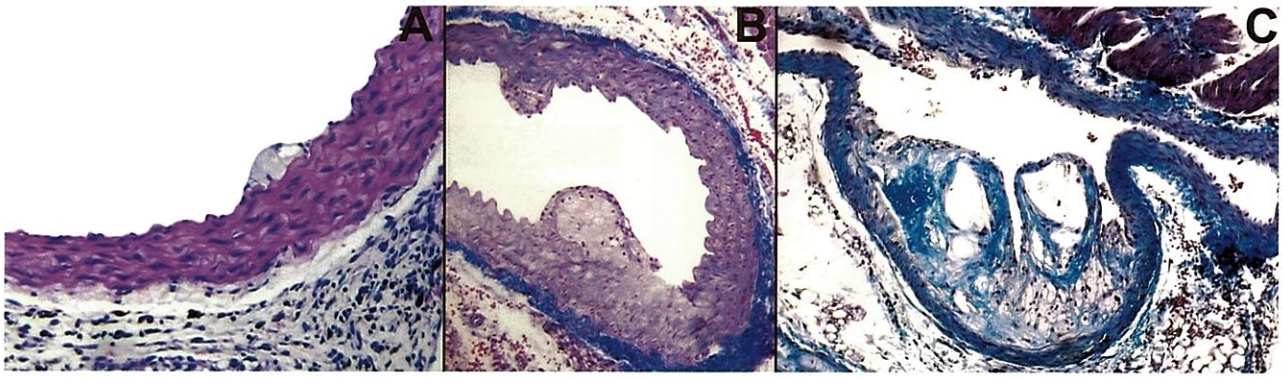


FIGURA 3.
Desarrollo y evolución de alteraciones morfológicas durante el estudio.
Figura 3A (semana 16): pequeños focos de macrófagos espumosos agrupados.
Figura 3B (semana 20): mayor cantidad de focos de macrófagos espumosos agrupados cubiertos por una capa fibrosa delgada con reducción parcial del calibre aórtico y lámina elástica interna estructuralmente conservada.
Figura 3C (semana 30): xantomas necróticos extensos acelulares representados por nódulos fibrolipídicos fragmentando las láminas elásticas interna y externa que presentan discontinuidades.

Descripción de las alteraciones morfológicas.
Se observaron pequeños grupos focales de macrófagos espumosos durante la semana 16 (**Figura 3A**), siendo más numerosos a las 20 semanas, momento en el cual se encontraban cubiertos por una capa fibrosa delgada que ocluía parcialmente la luz aórtica. Se observó indemnidad de la lámina elástica interna (**Figura 3B**). En la semana 30 se observaron extensos xantomas necróticos acelulares representados por nódulos fibrolipídicos, los cuales fragmentaban a las láminas elásticas interna y externa las que se mostraban discontinuas (**Figura 3C**).

DISCUSIÓN

De acuerdo con lo esperado en base a la bibliografía existente para este modelo transgénico, los ratones ApoE$^{-/-}$ desarrollaron extensas lesiones ateroscleróticas a lo largo del estudio. Lo destacable y característico de este modelo es que las lesiones se observaron en los ratones jóvenes a nivel de seno aórtico y su distribución y tamaño fueron aumentando en función de la edad. Los macrófagos (Mo) participaron desde el inicio en el proceso patológico a nivel de la capa íntima y no se detectó actividad proliferativa de los miocitos. Nuestros resultados concuerdan con lo sugerido por otros autores con referencia a que el aumento en la población de macrófagos en la placa aterosclerótica de los ratones ApoE$^{-/-}$ actuaría favoreciendo la disfunción endotelial descripta en este modelo[12, 13, 14].
No se observó fluctuación en el peso corporal de los ratones ApoE$^{-/-}$ a lo largo del período de estudio. En el curso del mismo, la frecuencia de muerte fue de 29%, análogamente a lo descripto en la literatura[15].
La disfunción endotelial se ha observado en diferentes lechos vasculares en ratones ApoE$^{-/-}$[16] y se sabe que las dietas con alto contenido de hidratos de carbono causan deterioro de la función endotelial en este modelo.
La hiperglucemia está asociada al aumento del riesgo de enfermedad aterosclerótica si bien la inversa no está confirmada, i.e.: que la aterosclerosis predisponga al desarrollo de hiperglucemia[17]. En este estudio se observó que la glucemia plasmática aumentó a partir de la semana 20 en los ratones ApoE$^{-/-}$ susceptibles a la aterosclerosis que fueron alimentados con comida estándar (i.e.: con contenido graso y glúcido normal). Un trabajo reciente demostró que estos ratones desarrollaron hiperglucemia comparados con los ratones ApoE$^{-/-}$ BALB (cepa contraparte murina resistente a la aterosclerosis) si bien ambos tipos de ratones fueron alimentados con comida estándar. Ésto se debió a la ausencia de la segunda fase de secreción de insulina y la disminución de la masa celular beta encontrada en los ratones ApoE$^{-/-}$[17]. Nuestros hallazgos sugerirían que la predisposición genética a la aterosclerosis favorecería a su vez el desarrollo de hiperglucemia. Un estudio informó por el contrario, una disminución inexplicable en la glucemia en ratones ApoE$^{-/-}$[15] sin hallarse asociación directa entre la hiperglucemia y el daño aórtico. Sin embargo, otros autores demostraron que los ratones ApoE$^{-/-}$ desarrollan hiperglucemias relacionadas con daño carotídeo[18].
La hipertrigliceridemia secundaria a hiperglucemia es resultado de la esteatosis hepática[19]. Una interacción compleja de interrelaciones celulares mediadas por factores quimiotácticos, citoquinas proinflamatorias y moléculas reguladoras del crecimiento, participan tanto en la aterogénesis como en la inflamación del hígado[20, 21]. El conocimiento del curso temporal de los mediadores químicos de la inflamación relacionados con la aterosclerosis podría ayudar a identificar a los candidatos principales responsables de la evolución de la aterosclerosis en este modelo experimental.
La remodelación patológica de la pared aórtica resultó en adelgazamiento exponencial de la capa media en respuesta al crecimiento de la placa.

Los cambios histopatológicos asociados con alteraciones metabólicas se expresaron entre las 20 y 30 semanas del estudio. Los cambios producidos en este intervalo de tiempo serían cruciales para determinar la progresión del daño tisular en este modelo de aterosclerosis. Es importante enfatizar que la *secuencia de formación* de las lesiones ateroscleróticas es diferente a la observada en el ser humano. Los ratones ApoE$^{-/-}$ desarrollan aglomeraciones subendoteliales de macrófagos cargados de lípidos (células espumosas) mientras que en el ser humano los engrosamientos intimales pre-ateroscleróticos resultan de la proliferación inicial de células musculares lisas y posteriormente aparecen los macrófagos cargados de lípidos[7, 8, 9] que luego conducen a la formación de la placa. Teniendo en cuenta estas diferencias, el modelo experimental de ratones ApoE$^{-/-}$ resulta útil para estudiar mecanismos bioquímicos y moleculares en la placa constituida.

CONCLUSIONES

Los ratones ApoE$^{-/-}$ jóvenes alimentados con una dieta de composición normal en cuanto a contenido calórico, lipídico y de carbohidratos, desarrollaron espontáneamente hiperglucemia temprana y sostenida, seguida de dislipidemia con predomino de hipertrigliceridemia, y patología hepática y aórtica. La cinética de los cambios sugiere que la hipertrigliceridemia contribuyó indirectamente a la progresión del daño aórtico, favorecido a su vez por el descenso en los niveles de HDL, probablemente a través de mediadores liberados en relación con la inflamación hepática. La inflamación del hígado se relacionó con la expansión de la placa aórtica como resultado del proceso de envejecimiento.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Fundación Florencio Fiorini y al Instituto de Investigaciones Cardiológicas. Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. ININCA. UBA. CONICET por la financiación de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Milei J, Rodríguez-Granillo GA. Ateroesclerosis. Anatomía patológica y diferencias topográficas. En TC y RM Cardiovascular. Rodríguez-Granillo GA, Gómez E, Bastarrika G, Cademartiri F. Ediciones Journal S.A. 2014. Buenos Aires, Argentina. www.edicionesjournal.com
2. Reddick RL, Zhang SH, Maeda N. Atherosclerosis in mice lacking ApoE. Arterioscler Thromb **1994**; 14: 141-7.
3. Shore VG, Shore B. Heterogeneity of human plasma very low density lipoproteins. Separation of species differing in protein components. Biochemistry **1973**; 12: 502-7.
4. Mahley RW, Ji, ZS. Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein. E J Lipid Res **1999**; 40: 1-16.
5. Pepe MG, Curtiss LK. Apolipoprotein E is a biologically active constituent of the normal immunoregulatory lipoprotein, LDL-In. J Immunol **1986**; 136: 3716-23.
6. Kelly ME, Clay MA, Mistry MJ, et al. Apolipoprotein E inhibition of proliferation of mitogen activated T lymphocytes: production of interleukin 2 with reduced biological activity. Cell Immunol **1994**; 159: 124-39.
7. Otero-Losada M, Mc Loughlin S, Rodríguez-Granillo GA, et al. Chronological changes of aortic and hepatic lesions in apolipoprotein E deficient mice. Artery Research **2011**; 5: 109-11.
8. Otero-Losada M, Mc Loughlin S, Rodríguez-Granillo GA, et al. Metabolic disturbances and worsening of atherosclerotic lesions in ApoE$^{-/-}$ mice after cola beverages drinking. Cardiovasc Diabetol **2013**; 12: 57. doi: 10.1186/1475-2840-12-57.
9. Serafini EM, Otero-Losada M, Cao G, et al. Las bebidas cola aceleran el crecimiento de la placa aterosclerótica en ratones ApoE$^{-/-}$. Rev Argent Cardiol **2014**; 82: 133-8.
10. lkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, et al. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. PLoS Biol **2010**; 8 (6): e1000412
11. Weatheall D. A working group report chaired by Sir David Weatheall FRS FMedSci. The use of non-human primates in research. December **2006**; 147 pp. www.acmedsci.ac.uk/download.php?f=file&i=17171
12. Collier J. Non-alcoholic fatty liver disease. Medicine **2006**; 35: 86-8.
13. Meyrelles SS, Peotta VA, Pereira TM, et al. Endothelial dysfunction in the apolipoprotein E-deficient mouse: insights into the influence of diet, gender and aging. Lipids Health Dis **2011**; 10: 211. doi: 10.1186/1476-511X-10-211.
14. Tesanovic S, Vinh A, Gaspari TA, et al. Vasoprotective and atheroprotective effects of angiotensin (1-7) in apolipoprotein E-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol **2010**; 30: 1606-13.
15. Moghadasian MH, McManus BM, Nguyen LB, et al. Pathophysiology of Apolipoprotein E deficiency in mice: relevance to Apo E-related disorders in humans. FASEB J **2001**; 15: 2623-30.
16. Gaspari T, Liu H, Welungoda I, et al. A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE$^{-/-}$ mouse model. DiabVasc Dis Res **2011**; 8: 117-24.
17. Li j, Wang Q, Chai W, et al. Hyperglycemia in Apolipoprotein E-deficient mouse strains with different atherosclerosis susceptibility. Cardiovasc Diabetol **2011**; 10: 117. doi: 10.1186/1475-2840-10-117.
18. Tous M, Ribas V, Escolà-Gil JC, et al. Manipulation of inflammation modulates hyperlipidemia in Apolipoprotein E-deficient mice: a possible role for interleukin-6. Cytokine **2006**; 34: 224-32.
19. Moon YA, Liang G, Xie X, et al. The Scap/SREBP pathway is essential for developing diabetic fatty liver and carbohydrate-induced hypertriglyceridemia in animals. Cell Metab **2012**; 15: 240-6.
20. Mach F. The role of chemokines in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. **2001**; 3: 243-51.
21. Otero-Losada M, Cao G, Mc Loughlin S, Rodríguez-Granillo G, Ottaviano G, Milei J. Rate of Atherosclerosis Progression in ApoE$^{-/-}$ Mice Long After Discontinuation of Cola Beverage Drinking. PLoS One **2014**; 9 (3): e89838.

Artículo Original

Tratamiento contemporáneo del síndrome coronario agudo en pacientes octogenarios. Aplicabilidad de las recomendaciones actuales

Contemporary treatment of acute coronary syndromes in octogenarians. Current recommendations

Miguel Hominal, Ricardo Ferrer, Alejandro Meiriño, Gerardo Zapata

Servicio de Unidad Coronaria. Instituto de Cardiología de Rosario. Santa Fe. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 11 de julio de 2014
Aceptado después de revisión el 21 de septiembre de 2014
Online el 30 de noviembre de 2014
www.fac.org.ar/revista

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Síndrome coronario agudo
Octogenarios
Angina inestable

RESÚMEN

Introducción: La edad constituye un factor pronóstico en la sobrevida de los síndromes coronarios agudos (SCA). Las recomendaciones actuales son claras, sin embargo, los octogenarios suelen estar infrarrepresentados en los ensayos clínicos y resulta difícil su manejo.
Objetivos: Determinar las estrategias terapéuticas en los octogenarios admitidos por SCA sin supradesnivel del ST (SCASST), su correlación con las recomendaciones actuales y su impacto en la evolución intrahospitalaria.
Métodos: Se incluyeron todos los pacientes ≥80 años con SCASST desde 2002 hasta 2012. Se consideró tratamiento anti-trombótico completo (TATC) a la antiagregación dual asociada a anticoagulación y anti-isquémico completo (TAIC) a la combinación de betabloqueantes o anticálcicos y vasodilatadores. Se valoró el riesgo de sangrado según CRUSADE.
Resultados: Se analizaron 105 pacientes, 62,9% masculinos, 54,2% con antecedentes de cardiopatía isquémica y 66,7% bajo tratamiento antiagregante. Al ingreso 17,1% se encontraban asintomáticos, 14,3% presentaban falla de bomba y 36,1% alteraciones del ST. Sólo 11,4% fueron bajo riesgo por TIMI y la troponina T fue positiva en el 49,5%. El 22,9% presentaron bajo riesgo de sangrado. Se realizó antiagregación dual en 79% y anticoagulación en 86,7%, recibiendo TATC el 67,7%. El TAIC se realizó en 86,7%. El 56,2% fueron evaluados mediante cinecoronariografía y el 42,9% fueron revascularizados. La tasa de sangrado mayor fue de 3,8% y la mortalidad intrahospitalaria fue del 9,5%, siendo significativamente menor en aquellos que recibieron TATC (17,6% vs. 5,6%; p=0,05).
Conclusiones: Los octogenarios constituyen una población heterogénea, en la cual el TATC y la revascularización parecerían mejorar la evolución intrahospitalaria.

Contemporary treatment of acute coronary syndromes in octogenarians. Current recommendations.

Keywords:
Acute coronary syndromes
Octogenarians
Unstable angina

ABSTRACT

Introduction: The age is known to be one of the most important prognostic factors in the survival of acute coronary syndromes (ACS). Contemporary recommendations are clear; however, octogenarians are underrepresented in clinical trials and their management turns difficult.
Objectives: To determine the treatment and strategies in octogenarians with ACS, its correlation with the contemporary guidelines and their in-hospital outcomes.
Methods: We analyzed all the patients admitted to the Coronary Care Unit (CCU) with diagnosis of ACS older than 80 years between 2002 and 2012. We considered complete antithrombotic treatment (CATT), the use of two antiplatelet drugs with one anticoagulant agent. Complete antiischemic treatment (CAIT) was defined by the use of beta blockers or calcium blockers associated

Autor para correspondencia: **Dr. Miguel Hominal.** Instituto de Cardiología de Rosario. Bv. Oroño 450, Rosario (2000). Santa Fe. Argentina.
e-mail: miguehomi@hotmail.com

with vasodilators. The risk of bleeding was estimated using the CRUSADE score.
Results: We included 105 patients, 62.9% males, 54.2% with prior ischemic cardiomyopathy and 66.7% under antiplatelet treatment. At admission 17.1% were asymptomatic, 14.3% presented heart failure and 36.1% ST changes. Just 11.4% were low risk by TIMI score and troponin test was positive in 49.5%. Bleeding risk at admission was low in 22.9%. CATT was used in 67.7% cases, while CAIT in 86.7%. From all patients 56.2% were evaluated by angiography and 42.9% revascularized. The rate of major bleeding was 3.8% and in-hospital death 9.5%, lower in those that received CATT (17.6% vs. 5,6%; p=0.05).
Conclusions: Octogenarians are a heterogeneous population, in which CATT and revascularization seems to improve in-hospital outcomes.

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica conforma una de las causas más frecuentes de muerte en la población general. La edad constituye uno de los factores pronósticos más importantes en la sobrevida de los síndromes coronarios agudos (SCA) y, en consecuencia, la población "añosa" determina un grupo de alto riesgo[1,2].

La prevalencia de los SCA en octogenarios ha aumentado en las últimas décadas. Esto claramente se encuentra sujeto al aumento en la esperanza de vida. Hace tan solo 30 años se definía como "ancianos" a personas mayores de 65 años, mientras que en la actualidad se considera, en algunos países, a aquellos mayores de 75-80 años. En la Argentina, según datos obtenidos en el censo 2011, la esperanza de vida ascendió a casi 76 años, comparado con la década del 60 que rondaba los 65 años[3].

En los registros europeos de SCA sin elevación del segmento ST (SCASST), los pacientes añosos representan el 27-34% de la población total[4]. A pesar de la gran proporción de pacientes de edad avanzada en los registros, este grupo no representan aproximadamente el 20% de aquellos incluidos en los ensayos clínicos recientes sobre SCASST. De hecho, cuando se incluyen, aquellos aleatorizados tienen menos comorbilidades que los pacientes de la práctica clínica diaria. Por lo tanto, la aplicabilidad de los hallazgos de los ensayos clínicos en estos pacientes puede ser cuestionable.

Los pacientes octogenarios tienen un riesgo aumentado de efectos secundarios debido al tratamiento. Esto es especialmente cierto para el riesgo de hemorragias por fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes, pero también para hipotensión, bradicardia e insuficiencia renal. Además del riesgo intrínseco de sangrado asociado a la edad avanzada, los pacientes añosos están más expuestos a dosis excesivas de fármacos antitrombóticos de excreción renal.

Las guías actuales de manejo de los SCASST son claras, siendo el tratamiento farmacológico anti-isquémico y antitrombótico clase I con distintos grado de nivel de evidencia. A su vez, estas recomiendan la realización de cinecoronariografía (CCG) precoz en SCASST de riesgo intermedio o alto. Sin embargo, conocemos que los octogenarios suelen estar infrarrepresentados o no representados en los ensayos clínicos de SCASST y por ende resulta difícil un maneo tal cual lo recomiendan las guías (**Tabla 1**).

TABLA 1.
Recomendación de la Sociedad Europea de Cardiología para el tratamiento de los SCASST en ancianos

Recomendaciones	Clase	Nivel
Las decisiones terapéuticas deben tomarse en el contexto de la esperanza de vida previsible, comorbilidades, calidad de vida y los propios deseos y preferencias del paciente	I	C
La selección de los antitrombóticos y sus dosis para pacientes ancianos debe ser individualizada para evitar efectos adversos	I	C
Se debe considerar a los pacientes ancianos para estrategia invasiva precoz con opción de revascularización, después de haber sopesado cuidadosamente los riegos y beneficios	IIa	B

Este grupo de pacientes pese a tener características clínicas de mayor riesgo (comorbilidades, diabetes, gran porcentaje de mujeres, etc.), reciben un tratamiento menos intensivo y con un mayor retraso hasta el mismo comparado con los pacientes más jóvenes.

El objetivo del presente trabajo fue determinar las estrategias terapéuticas implementadas en los pacientes octogenarios admitidos por SCASST con respecto a las recomendaciones actuales y su impacto con la evolución intrahospitalaria.

MÉTODOS

Población

Se analizaron de manera retrospectiva y consecutiva a todos los pacientes ingresados a Unidad Coronaria por SCASST, desde el año 2002 hasta el 2012. De los mismos se incluyeron aquellos con edad mayor o igual a 80 años.

Variables analizadas

Se analizaron las variables demográficas de la muestra y su forma de presentación. Se estratificó el riesgo isquémico al ingreso según el score de TIMI.

Se analizó el tratamiento implementado según las recomendaciones contemporáneas de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología[5] y de la Sociedad Americana de Cardiología[6]. Se consideró tratamiento anti-trombótico completo a la antiagregación dual en combinación con un fármaco anticoagulante y anti-isquémico completo a la combinación de betabloqueantes o anticálcicos y vasodilatadores.

Se valoró el riesgo de sangrado utilizando el CRUSADE Bleeding Score[7] y se categorizó a los pacientes en: bajo riesgo de sangrado (≤30), riesgo intermedio (31-40), alto riesgo (41-50) y muy alto riesgo (>50). Se analizó la prevalencia de complicaciones hemorrágicas durante la fase intrahospitalaria utilizando la clasificación de sangrado mayor y menor según los criterios de sangrado TIMI[8].

Se evaluó la presencia de complicaciones isquémicas (arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca -IC- e isquemia recurrente) y eventos cardiovasculares (infarto -IAM- no fatal, accidente cerebrovascular -ACV-, muerte y la combinación de los mismos) durante la evolución intrahospitalaria.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó el programa IBM SPSS Statistics 19. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar, mientras que las variables cualitativas se expresan como números y porcentajes. Se utilizó el test de Chi cuadrado para comparar las variables cualitativas y la prueba de la t de Student para las variables cuantitativas. Se consideró diferencia significativa a un valor de $p<0,05$.

RESULTADOS

Durante el período analizado se obtuvo una muestra de 105 pacientes, representando el 9,6% de la población total (n=1094). Se observó mayor prevalencia del sexo masculino (62,9%) y la edad media fue de 83,4±3,3 años (rango 80-96). En relación a los factores de riesgo, hipertensión arterial resultó ser el más frecuente (72,4%), seguido por dislipemia (54,3%). Sólo el 23,8% presentaban diagnóstico previo de diabetes. El 54,2% presentaban antecedentes de cardiopatía isquémica (25,7% infartoy 41,9% revascularización miocárdica), 8,6% accidente cerebrovascular (ACV) y 7,6% insuficiencia cardíaca (IC). Un 66,7% ya recibían tratamiento antiagregante al ingreso y 22,9% se encontraban anticoagulados (77,1% por fibrilación auricular). Las restantes características demográficas se detallan en la **Tabla 2**.

Al momento del ingreso 17,1% de los pacientes se encontraban asintomáticos y 32,4% presentaban sintomatología inespecífica (epigastralgia, mareos, sudoración o síncope). Un 14,3% presentaban signos clínicos de falla de bomba y la presión arterial sistólica promedio fue de 141,8±26 mmHg. Con respecto al electrocardiograma, la alteración más frecuente fue el infradesnivel del segmento ST (28,6%) y en un 40% de los casos no se observaron cambios. El 21,9% de los pacientes presentaron un score TMI de alto riesgo, mientras que sólo el 11,4% resultaron ser de bajo riesgo. El dosaje de troponina T resultó positivo en el 49,5% de los casos. Se estratificó a la muestra según el riesgo de sangrado utilizando el score de CRUSADE y sólo el 22,9% fueron considerados de bajo riesgo (**Tabla 3**).

TABLA 2.
Características demográficas

Sexo masculino	62,9% (66)
Edad media	83,4 ± 3,3 años
Factores de riesgo cardiovascular	
• *Hipertensión arterial*	72,4% (76)
• *Diabetes Mellitus*	23,8% (25)
• *Tabaquismo*	13,3% (14)
• *Dislipemia*	54,3% (57)
Antecedentes cardiovasculares	
• *Infarto agudo de miocardio*	25,7% (27)
• *Accidente cerebrovascular*	8,6% (9)
• *Angina crónica estable*	17,1% (18)
• *Revascularización miocárdica*	41,9% (44)
• *Quirúrgica*	13,3% (14)
• *Percutánea*	28,6% (30)
• *Insuficiencia cardíaca*	7,6% (8)
Tratamiento previo	
• *Aspirina*	66,7% (70)
• *Anticoagulante*	22,9% (24)

Con respecto al tratamiento antiagregante, 96,2% recibieron aspirina, 78,1% clopidogrel y ticagrelor con menor frecuencia. Se realizó antiagregación dual en el 79% de los casos y, de aquellos tratados con clopidogrel, sólo en el 59,7% se realizó dosis de carga (300 mg). En cuanto al tratamiento anticoagulante el 86,7% de los pacientes lo recibieron, siendo la heparina sódica el agente más utilizado (64,8%). Se realizó tratamiento anti-trombótico completo en el 67,7% de los casos.

Con respecto al tratamiento anti-isquémico, 92,4% recibieron beta-bloqueantes, 6,7% anticálcicos, 69,5% nitritos endovenosos y 58,1% vasodilatadores orales. El mismo fue completo en 86,7% de la muestra. El resto del tratamiento se puede observar en la **Tabla 4**. A su vez, al analizar aquellos pacientes que no recibieron TATC (n=34) observamos las características detalladas en la **Tabla 5**.

Se valoró la función ventricular mediante ecocardiograma en el 67,6%, la cual se encontró conservada en el 66,2% y sólo el 18% presentó deterioro moderado a severo. En el 47,6% de los casos se eligió una estrategia inicial invasiva y en el resto conservadora. El 28,6% fueron evaluados mediante SPECT cardíaco, el cual resultó ser de bajo riesgo en el 83,3%. Se realizó cinecoronariografía (CCG) en el 56,2% y se observó lesión de 3 vasos en el 25,4%. La revascularización miocárdica se llevó a cabo en el 42,9%, siendo en el 40% mediante angioplastia y sólo en 3 pacientes de manera quirúrgica.

TABLA 3.
Variables de ingreso

Electrocardiograma de ingreso	
• *Ondas T negativas*	23,8% (25)
• *Infradesnivel del ST*	28,6% (30)
• *Supradesnivel transitorio del ST*	7,6% (8)
• *Sin cambios*	40% (42)
Manifestaciones clínicas	
• *Asintomáticos*	17,1% (18)
• *Angina típica*	50,5% (53)
• *Angina atípica*	32,4% (34)
• *Signos de insuficiencia cardíaca*	14,3% (15)
Tensión arterial sistólica	141,8 ± 26 mmHg
Troponina positiva	49,5% (52)
Creatinina media	1,3 ± 0,6 mg/dl
Score TIMI	
• *Bajo riesgo*	11,4% (12)
Riesgo intermedio	66,7% (70)
• *Alto riesgo*	21,9% (23)
Score CRUSADE	
• *Bajo riesgo*	22,9% (24)
• *Riesgo intermedio*	30,5% (32)
• *Alto riesgo*	37,1% (39)
• *Muy alto riesgo*	9,5% (10)

TABLA 4.
Tratamiento farmacológico

Tratamiento antiagregante	
• *Aspirina*	96,2% (101)
• *Clopidogrel*	78,1% (82)
• *Dosis de carga*	59,7% (49)
• *Ticagrelor*	4,8% (5)
• *Antiagregación dual*	79% (83)
Tratamiento anticoagulante	
• *Heparina sódica*	64,8% (59)
• *Enoxaparina*	26,3% (24)
• *Fondaparina*	8,7% (8)
Tratamiento anti-isquémico	
• *Beta-bloqueantes*	92,4% (97)
• *Anticálcicos*	6,7% (7)
• *Nitritos endovenosos*	69,5% (73)
• *Vasodilatadores orales*	58,1% (61)
Estatinas	89,5% (94)
Anti-trombótico completo	67,7% (71)
Anti-isquémico completo	86,7% (91)

TABLA 5.
Pacientes sin TATC

Sexo femenino	38,2% (13)
Diabetes Mellitus	14,7% (5)
Revascularización miocárdica previa	38,2% (13)
Alteraciones del segmento ST	41,1% (14)
Falla cardíaca al ingreso	8,8% (3)
Troponina T positiva	47,1% (16)
Bajo-intermedio riesgo TIMI	85,3% (29)
Alto riesgo CRUSADE	55,8% (19)

En cuanto a las complicaciones durante la fase intrahospitalaria, se observó sangrado menor en 8,6%, mayor en 3,8%, IC en 21,9%, arritmias ventriculares en 14,3% e isquemia recurrente en 9,5%.
Con respecto a los eventos cardiovasculares, se observaron 2 casos (1,9%) de ACV, ambos de tipo isquémico, 5,7% de los pacientes presentaron IAM no fatal y la mortalidad global fue del 9,5% (**Tabla 6**). La tasa de eventos combinados fue del 17,1% y la estancia hospitalaria media en cuidados intensivos fue de 3,7±1,7 días.

DISCUSIÓN

La prevalencia de pacientes octogenarios en el total de la población durante el período analizado fue del 9,6%. Si bien los datos difieren según las distintas series, la prevalencia de este subgrupo de pacientes admitidos por SCA se estima varía del 8 al 17%[9]. En un estudio presentado en el año 2012, en el cual se incluyeron aquellos pacientes del registro SCAR organizado por la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), de un total de 868 pacientes con SCASST, 9,2% resultaron ser octogenarios[10]. En contraparte, un subestudio portugués del registro EURHOBOP en el cual se incluyeron 3.009 pacientes con SCA, aquellos mayores de 80 años representaron el 21,4% de la población[11], lo cual de-

TABLA 6.
Complicaciones y eventos cardiovasculares

Complicaciones	
• *Sangrado menor*	8,6% (9)
• *Sangrado mayor*	3,8% (4)
• *Insuficiencia cardíaca*	12,4% (13)
• *Arritmias ventriculares (TV/FV)*	14,3% (15)
• *Isquemia recurrente*	9,5 %(10)
Eventos cardiovaculares	
• *Accidente cerebrovascular*	1,9% (2)
• *Infarto no fatal*	5,7% (6)
• *Muerte*	9,5% (10)
• *Eventos combinados*	17,1% (18)

muestra la variabilidad según cada serie publicada.

La relación riesgo/beneficio de las medidas terapéuticas empleadas en el manejo de la cardiopatía isquémica ha demostrado ser más favorable cuanto peor sea el pronóstico del paciente[12]. Así, cuanto mayor es la edad de los pacientes que ingresan por SCASST, menos favorable es su perfil clínico y, por ende, peor es su pronóstico. Entre los pacientes de edad avanzada hay una mayor proporción de factores de riesgo, comorbilidades y marcadores pronósticos desfavorables en el momento del ingreso, al igual que mayor proporción de pacientes con IC o alteraciones del segmento ST. A pesar de ello, la actitud terapéutica que se toma ante estos enfermos suele ser más conservadora (*paradoja terapéutica*). Esto se suele reflejar en la falta de adherencia a la terapia antiagregante y anticoagulante recomendada por las guías.

Sin embargo, encontramos que en nuestra serie el porcentaje de pacientes en los cuales se realizó tratamiento antitrombótico completo resultó ser alto (cercano al 70%), con una tasa de sangrado adecuada (3,8% de sangrado mayor). Analizando de manera detallada, encontramos que en aquellos pacientes que no recibieron antiagregación dual o no fueron anticoagulados (n=34), es decir, no recibieron TATC, las características más relevantes fueron: sexo femenino (38,2%), diabetes (14,7%), signos de IC al ingreso (8,8%), revascularización previa (38,2%), bajo riesgo por TIMI (85,3%), Tn T negativa (73,6%) y alto riesgo de sangrado por CRUSADE (55,8%). Probablemente la asociación de estas variables al perfil del paciente haya influido en la decisión de un tratamiento más conservador.

El porcentaje de pacientes en los cuales se realizó estrategia invasiva inicial en nuestro registro fue alto (47,6%) y similar al reportado por el subgrupo de pacientes octogenarios del registro SCAR (49,2%)[10]. En otros registros europeos la realización de cinecoronariografía fue menor, del 26% al 39,7% [11,13]. La revascularización se efectuó en el 42,9% de la población total, siendo en el 93,3% de manera percutánea y sólo quirúrgica en 3 pacientes. Encontramos que la tasa de pacientes revascularizados resultó ser significativamente mayor comparada con otros registros internacionales e incluso nacionales (8% a 27,6%)[10,11,13,14], aunque el porcentaje de revascularización quirúrgica fue similar en todos los reportes.

En nuestro estudio, la tasa de mortalidad intrahospitalaria global fue baja (9,7%) en comparación con la registrada en la bibliografía (**Figura 1**). Kotaro y col analizaron un registro de 193 pacientes octogenarios con todo el espectro clínico de SCA y evidenciaron una prevalencia de muerte en la fase intrahospitalaria del 12% en pacientes con angina inestable y del 18,8% en aquellos con IAM no Q[15]. En el ensayo clínico FRISC II, el cual incluyó 2.457 pacientes con SCASST y comparó la estrategia invasiva inicial versus el tratamiento médico con dalteparina, la mortalidad obtenida en el subgrupo de pacientes mayores de 75 años fue del 18% en la fase intrahospitalaria y de hasta el 35% durante el seguimiento a 12 meses, aunque se trataba de una serie de pacientes de mayor riesgo[16]. Por otra parte, los datos del registro PEPA evidencian una mortalidad en el grupo de pacientes ancianos cercana a la obtenida en nuestra serie (7,4%), aunque vale destacar que se trata de una población más joven ya que los ancianos fueron considerados aquellos pacientes con edad >70 años. Así mismo, la mortalidad intrahospitalaria reportada en el segundo Euro Heart Survey en pacientes con SCASST fue del 2,5%, la cual ascendió al 10,4% en pacientes ancianos[17].

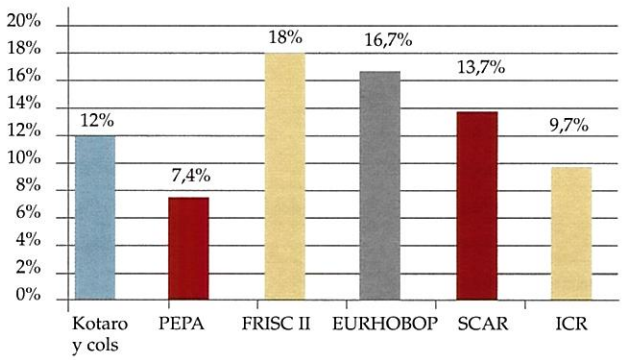


FIGURA 1.
Mortalidad Intrahospitalaria

Cabanas Grandío y col demostró que los octogenarios con SCA que son evaluados mediante CCG con intención de revascularización presentan menor mortalidad intrahospitalaria y en el seguimiento a largo plazo[18]. A su vez, en el estudio FRISC II aquellos ancianos sometidos a estrategia conservadora presentaron mayor incidencia de muerte intrahospitalaria y al seguimiento, en comparación con los que fueron evaluados mediante CCG (19,5% vs. 12,5%; p<0,03)[16]. En nuestro registro observamos una tendencia similar, ya que la prevalencia de muerte fue menor en aquellos pacientes en los que se optó por una estrategia invasiva inicial (8% vs. 10,9%; p=0,6), aunque no fue estadísticamente significativa probablemente debido al pequeño tamaño muestral.

Por otra parte, analizando el tratamiento farmacológico empleado (**Tabla 7**), la tasa de muerte resultó ser mayor en aquellos pacientes que no recibieron tratamiento anti-trombótico completo (17,6% vs. 5,6%; p=0,05). Esto reflejaría la importancia de realizar un tratamiento intensivo en este grupo de pacientes, siempre y cuando sean bien seleccionados según sus comorbilidades.

TABLA 7.
Mortalidad según tratamiento anti-trombótico

Tratamiento	Muerte		p
	Si	No	
Doble antiagregación	8,4%	13,6%	0,4
Anticoagulación	7,6%	21,4%	0,1
Tratamiento anti-trombótico completo	5,6%	17,6%	0,05

Los octogenarios constituyen una población heterogénea, con diversidad de antecedentes, comorbilidades y formas de presentación, la cual resulta indispensable conocer para así poder predecir la eficacia del tratamiento y los eventos cardiovasculares. Las decisiones sobre cómo manejar a cada paciente octogenario deben basarse en el riesgo isquémico, el riesgo hemorrágico, esperanza de vida calculada, comorbilidades, calidad de vida, los deseos del propio pacientes y la estimación de riesgos y beneficios de la revascularización, lo que significa individualizar cada caso en particular. Queda claro que no se debe categorizar a esta población como de "alto riesgo" y brindar así un tratamiento sub-óptimo. El tratamiento anti-trombótico y la revascularización recomendado por las guías mejora la evolución intrahospitalaria en estos pacientes, resultando indispensable valorar el riesgo de esta población y la fragilidad de cada paciente ante la terapéutica a implementar.

En la última década los ensayos clínicos comenzaron a incluir pacientes ancianos y, de hecho, en los más recientes la edad no impone un punto de corte límite para su inclusión. Las recomendaciones actuales se basan, en estudios con baja prevalencia de este subgrupo pacientes y en el sub-análisis de esta población. En la actualidad se carece de datos con suficiente nivel de evidencia en octogenarios y la falta de ensayos clínicos randomizados no puede ser soslayada.

LIMITACIONES

El carácter descriptivo del estudio supone una limitación en la interpretación de los resultados, así mismo el diseño unicéntrico del estudio dificulta la generalización de los mismos. Por otra parte consideramos que la mayor limitación la constituye el tamaño reducido de la muestra dada la alta prevalencia de la patología evaluada.

CONCLUSIONES

Este estudio mostró, en la población de octogenarios estudiados con SCA en único centro, elevada tasa de utilización de las terapéuticas y conductas recomendadas por las guías, con favorable impacto en el análisis de la sobrevida hospitalaria y las complicaciones resultantes.

BIBILOGRAFÍA

1. Simas A, Batin P, Kurgan J, et al. Acute coronary syndromes: an old age problem. Journal of Geriatric Cardiology **2012**: 9: 192-6.
2. Lee K, Woodlief L, Topol E, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-1 Investigators. Circulation **1995**; 91 (6): 1659-68.
3. Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina. Esperanza de vida al nacer. Ministerio de Economía y Finanzas Públicas. Censo **2011**.
4. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J **2006**; 27: 2285-93.
5. Hamm C, Bassand J, Agewall S, et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Rev Esp Cardiol **2012**; 65 (2): 173. e1-e55.
6. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients with Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update). Circulation **2012**; 126: 875-910
7. Subherwal S, Bach R, Chen A, et al. Baseline risk of major bleeding in non–ST-segment- elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. Circulation **2009**; 119: 1873-82.
8. Chesebro J, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. Circulation **1987**; 76: 142-54.
9. Corbalán R. Síndromes coronarios y edad avanzada. Rev Esp Cardiol **2000**; 53 (12): 1561-3.
10. Macin S, Zoni R, Arevalo M, et al. Octogenarios y síndrome coronario agudo: ¿un manejo diferente? Consejo Argentino de Cardiología Clínica SAC. XXXVIII Congreso Argentino de Cardiología. Sociedad Argentina de Cardiología. Buenos Aires, octubre de **2012**.
11. Melao F, Pereira M, Ribeiro V, et al. Epidemiology, management and outcome in acute coronary syndromes of octogenarians: the EURHOBOP study in Portugal. Eur Heart J **2013**; 34 (1): 3124-7.
12. Franklin S, Gustin W, Wong N, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham heart study. Circulation **1997**; 96: 308-15.
13. Bermejo Garcia J, Lopez de Sá E, López-Sendón J, et al. Angina inestable en el anciano: perfil clínico, manejo y mortalidad a los tres meses. Datos del registro PEPA. Rev Esp Cardiol **2000**; 53 (12): 1564-72.
14. Giorgi M, Ahuad Guerrero A, Schygiel P, et al. Diferencias en las características clínicas y en la evolución intrahospitalaria entre la angina inestable primaria y secundaria en ancianos. Rev Argen Cardiol **2007**; 75 (2): 90-5.
15. Kotaro O, Masami S, Hidekazu I, et al. In-hospital Outcome in Octogenarians with Acute Coronary Syndrome Undergoing Emergent Coronary Angiography. Jpn Heart J **2003**; 44 (1): 11-20.
16. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, et al. Outcome at one year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. Lancet **2000**; 356: 9-16.
17. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Herat Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcomes of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in **2004**. Eur Heart J **2006**; 27: 2285-93.
18. Cabanas Grandío P, Abu Assi M, Agra Bermejo R, et al. Síndrome coronario agudo en los ancianos: Mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo en octogenarios sometidos a cinecoronariografía versus tratamiento médico. Rev Esp Cardiol **2011**; 64: 3-47.

Rev Fed Arg Cardiol. 2014; 43(4): 188-191

Artículo Original

Predictores electrocardiográficos de complicaciones de la endocarditis infecciosa

Electrocardiographic predictors of infective endocarditis complications

Santiago Popilovsky, Guillermo Aristimuño, Josefina Roldan, Rafael Comisario, Jorge Parras, María Bangher, Eduardo Perna

Instituto de Cardiología de Corrientes "Juana Francisca Cabral". Corrientes, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 2 de agosto de 2014
Aceptado después de revisión el 21 de septiembre de 2014
Online el 30 de noviembre de 2014
www.fac.org.ar/revista

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Endocarditis
Electrocardiografía
Bloqueo cardíaco
Válvulas

RESÚMEN

Objetivo: Evaluar la relación entre alteraciones electrocardiográficas y el desarrollo de complicaciones en endocarditis infecciosa.
Métodos: Estudio retrospectivo, observacional, que incluyó 105 pacientes con diagnóstico de endocarditis infecciosa. Se midió la duración del intervalo PR y QRS en el electrocardiograma basal y previo al evento, definido por el punto final combinado de absceso perivalvular, trastorno complejo de la conducción aurículoventricular o muerte.
Resultados: el punto final combinado tuvo una incidencia de 30,4%. Entre el grupo 1 (presenvia de eventos) y 2 (ausencia) se observaron diferencias en el intervalo PR basal (172 ms vs 164 ms, p=0,005) y de seguimiento (199 ms vs 182 ms, p=0,001). La variación del intervalo PR fue mayor en el grupo 1 que en el 2 (26 ms vs 12 ms; p=0,05), con un área bajo curva COR de 0.78; la prolongación del PR por encima del punto de corte obtenido de 15 ms se asoció a una mayor tasa de complicaciones (37,2% vs 11,9%; p=0,002).
Conclusiones: La duración del intervalo PR basal y del seguimiento, así como su prolongación, se asociaron a una mayor tasa de complicaciones en pacientes con endocarditis infecciosa, remarcando la utilidad de esta herramienta para el monitoreo de esta condición.

Electrocardiographic predictors of infective endocarditis complications.

Keywords:
Endocarditis
Electrocardiography
Heart block
Valves

ABSTRACT

Objective: To assess the relationship between electrocardiographic alterations and the development of complications in infective endocarditis.
Methods: Retrospective observational study, which included 105 patients with infective endocarditis. We measured the PR interval and QRS duration at the basal electrocardiogram and previous to the event, defined by the combined endpoint of perivalvular abscess, complex atrioventricular block or death.
Results: The combined endpoint had a 30.4% incidence. Between group 1 (presence of event) and 2 (absence), there were differences at the basal PR interval (172 ms vs. 164 ms, p=0.005) and at the follow-up (199 ms vs. 182 ms, p=0,001). The variation of the PR interval was bigger in group 1 than in group 2 (26 ms vs. 12 ms; p=0,05), with an area under the ROC curve of 0.78; the prolongation of the PR interval over a cutoff point of 15 ms was associated with a higher risk of complications (37.2% vs. 11.9%; p=0.002).
Conclusions: The duration of the basal and follow-up PR interval, as well as its prolongation, are associated with a higher rate of complications in patients with infective endocarditis, highlighting the usefulness of this tool for monitoring this condition.

Autor para correspondencia: **Dr. Santiago Nicolás Popilovsky.** Instituto de Cardiología de Corrientes, Bolívar 1334, Corrientes, Argentina. CP 3400.
e-mail: spopilovsky@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es una patología frecuente que puede manifestarse clínicamente de múltiples formas[1-2]. Está descrito que la presencia de abscesos valvulares se asocia tanto a trastornos de la conducción aurículo-ventricular (AV) como de la conducción intraventricular[3-9]. Es por esto que se aconseja que la prolongación del intervalo PR (PRi) sea monitoreado electrocardiográficamente[10-11]. Si bien, lo antedicho es de uso diario en la práctica clínica, no existen estudios que hayan establecido un valor de corte para el intervalo PR (PRi) o QRS y su relación con el desarrollo de complicaciones (abscesos, bloqueo AV de 2° o 3° grado o muerte).

El objetivo del presente estudio fue evaluar si los pacientes con EI que desarrollan complicaciones presentan en el electrocardiograma (ECG) una mayor duración del PRi y/o complejo QRS que aquellos pacientes que no lo hacen.

MÉTODOS

Estudio

Estudio retrospectivo, observacional y analítico, en el que se incluyeron pacientes mayores de 21 años, durante la primera hospitalización en el Instituto de Cardiología de Corrientes, en el intervalo comprendido entre el 18/01/2000 y el 24/12/2012, con diagnóstico de EI de válvula nativa o protésica, de acuerdo a los criterios de Duke modificados[12].

Pacientes

Durante el período mencionado, ingresaron 190 pacientes con diagnóstico de EI, de los que se excluyeron 11 menores de 21 años, 17 con antecedente de implante de marcapasos definitivo (ya que no fue posible obtener el PRi ni QRS propio), 12 que presentaban fibrilación auricular crónica al ingreso y 45 que no contaban con datos suficientes. De este modo, se incluyeron 105 casos. La recolección de la información se llevó a cabo mediante el análisis de las historias clínicas. De cada paciente se registraron datos demográficos, características clínicas y análisis de laboratorio al ingreso y hallazgos ecocardiográficos e intraoperatorios durante la evolución. Los datos recabados fueron registrados en una planilla de cálculo de Microsoft EXCEL 2010.

Análisis del electrocardiograma

Las mediciones se realizaron con compás de punta seca. Se registró el PRi y la duración del QRS tanto del ECG de ingreso como del de seguimiento, definido como aquel que presente el PRi o QRS de mayor duración. De no registrarse trastornos de la conducción AV o intraventricular, se consideró el ECG previo al alta, cirugía u óbito. En el caso de bloqueo AV completo, se consideró el ECG previo a esta complicación cuyo ritmo no sea un ritmo de escape. En todos los casos se calculó la variación del PR (PR) y del QRS (QRS), sustrayendo el valor basal al valor seguimiento.

Definiciones

Endocarditis protésica: Endocarditis que se produce sobre cualquier sustituto mecánico o biológico, autólogo o heterólogo de las válvulas nativas.

Bloqueo aurículo ventricular de primer grado: intervalo PR mayor a 200 ms.

Trastorno de la conducción intraventricular: duración del QRS mayor a 110

Bloqueo completo de rama: duración del QRS mayor a 120 ms.

Hemibloqueo anterosuperior izquierdo (HAI): eje de QRS en el plano frontal entre -45 y –90°, duración del QRS menor a 120 ms.

Hemibloqueo posteroinferior izquierdo (HPI): eje del QRS en el plano frontal entre 90 y 180°, patrón rS en DI y aVL, patrón qR en DIII y aVF con duración del QRS menor de 120 ms, en ausencia de signos de sobrecarga del ventrículo derecho.

Trastorno complejo de la conducciónAV: Mobitz I, Mobitz II y bloqueo auriculoventricular de 3° grado.

Punto final

Se analizó el punto final primario combinado (PFC) de absceso perivalvular, trastorno complejo de la conducción AV y muerte. De acuerdo a la presencia o ausencia de eventos, la población fue clasificada como grupo 1 o 2, respectivamente.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes, y las diferencias entre ellas fueron analizadas mediante el test de chi cuadrado. En los casos en los que las muestras no fueron suficientes, las diferencias se analizaron con el test de Fisher. Las variables cuantitativas se expresaron en medias con desvíos estándar, y sus diferencias fueron analizadas mediante el test de la *t*, o test no paramétricos según correspondía.

Se confeccionó una curva COR para determinar la capacidad del delta del PRi para predecir el punto final combinado.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el software IBM SPSS 19. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $P < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 105 pacientes. Las características basales de la población se preentan en **Tabla 1**. El motivo de consulta más frecuente fue fiebre (56,6%), seguido por disnea (31,1%), mareos (1,9%) y síncope (1,9%). Los agentes patógenos causantes de la E.I fueron Pseudomona aeruginosa (15%), Staphylococo aureus meticilinresistente (13,6%), Streptococo bovis (11,9%), Streptococo viridans (10,2%) y Enterococo (10,2%). La prevalencia de bloqueo AV de primer grado, trastornos de la conducción intraventricular y hemibloqueo anterior izquierdo fue del 29.5%, 26,7%, y 13,3% respectivamente.

El punto final combinado se observó en 32 pacientes (30,4%), siendo clasificados como Grupo 1, mientras que los restantes 73 pacientes pertenecieron al grupo 2. No se registraron óbitos durante el estudio. En el ECG la media del PRi basal fue de 172 ms en el grupo 1 vs. 164 ms en el 2 (p=0,005) y en el seguimiento fue de 199 ms en grupo 1 vs. 182 ms en el 2 (p=0,001). El delta de esta variable fue mayor en el grupo 1 que en el 2 (26 ms vs. 12 ms; p=0,05). Por otro

TABLA 1.
Características basales

Variables	Total	Grupo 1	Grupo 2	p
Edad (años)	55 ±18	59 ±14	51 ±19	NS
Peso (kg)	71,6 ±18,8	72,7 ±14	71,2 ±21	NS
Temperatura (°C)	39 ±4	37,8 ±1	37,6 ±4	NS
Frecuencia cardiaca (lpm)	84 ±16	82,2 ±14	85,1 ±21	NS
GB Ingreso (n/litro)	10369 ±4864	10151 ±4149	10439 ±4906	NS
GB Alta (n/litro)	8302 ±2870	7948 ±2808	8010 ±3456	NS
Creatinina (mg/dl)	1,29 ±1,23	1,5 ±1,95	1,2 ±0,9	NS
PCR Ingreso (mg/L)	1,6 ±4,3	1,75 ±4,6	1,11 ±4,36	NS
PCR Alta (mg/L)	1,15 ±3,8	1,42 ±1,1	0,46 ±4,6	0,026
VSG Ingreso (mm/hora)	51,7 ±37,45	53,9 ±38	51,8 ±37	NS
VSG Alta (mm/hora)	36,33 ±46,6	36,7 ±48	36,7 ±44	NS
FEy (%)	54 ±17	55 ±10	58 ±20	NS
Vávula protésica (%)	12.4	38.5	26.2	NS

GB: glóbulos blancos; **PCR**: proteína C reactiva; **VSG:** velocidad de sedimentación globular; **FEy:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

lado, también se observó que la presencia de bloqueo AV de primero grado en el ECG de seguimiento fue más frecuente en el grupo 1 que en el grupo 2 (43,8% vs. 23,3%; p=0,04).
El área bajo la curva COR del delta del PRi para predecir el punto final combinado (**Figura 1**) fue 0.78, y un punto de corte ≥ 15 ms mostró una sensibilidad de 67% y especificidad de 33%. Se observó que la prolongación del PRi por encima de éste se asoció a una mayor tasa de eventos (37,2% vs 11,9%; p=0,002). Buscando un valor fácilmente objetivable en el ECG, se evidenció que un punto de corte de 40 ms presentaba menor sensibilidad (22%) pero mayor especificidad (89%).
Respecto al QRS, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al ECG basal (grupo 1 87ms ±37 vs. final 84ms ±30), como tampoco en el ECG de seguimiento (grupo 1 91ms ±37 vs. 84ms ±28). Sin embargo, el delta del QRS fue de 8,2 ms vs. 3,4 ms en el grupo 1 y 2 respectivamente (p=0,04). Para este caso también se confeccionó una curva COR, obteniéndose un área bajo la curva de 0.56 (**Figura 2**).

DISCUSIÓN

La endocarditis infecciosa se presenta con una incidencia que es baja durante la infancia pero aumenta hacia la edad adulta pudiendo alcanzar 3-9 casos cada 100000 habitantes por año en países industrializados[13]. Si bien es más frecuente en pacientes con prótesis valvulares mecánicas, dispositivos implantables o cardiopatías congénitas, en algunas series puede observarse hasta en un 50% de pacientes sin cardiopatía predisponente[14].
Entre sus manifestaciones clínicas, puede presentarse como vegetaciones (90%), regurgitaciones (60%) o abscesos valvulares (20%)[15]. En ocasiones, la extensión de la infección desde el endocardio valvular al sistema de conducción pueden afectar al mismo generando alteraciones de la conducción AV o interventricular, con una incidencia de 1-15% según los registros. En 1956, Penton y col [16] en una extensa revisión de bloqueo AV completo en la que analizó su forma de presentación de acuerdo a múltiples etiologías, incluyó un grupo de etiología indeterminada, que representaba el 7% de los casos, en los que se sospechaba que alguna infección reciente pudiera haber comprometido el sistema de conducción, aunque le otorgaban un mejor pronóstico por tratarse de pacientes jóvenes, normotensos y con una frecuencia cardíaca de escape más elevada. Siguiendo con esta línea, en 1959 Zettner publica[17] el caso clínico de un absceso en el septum interauricular como complicación de una EI valvular aórtica, en el que el ECG revelaba disociación AV. Es decir, había evidencia creciente de que los pacientes con patologías infecciosas en ocasiones se presentaban con trastornos de la conducción, pero no existía ningún trabajo científico que estableciera con firmeza la relación estos hallazgos.
Wang y col[7] revisaron 142 casos hospitalizados por EI en búsqueda de trastornos de la conducción. Se evidenció una prevalencia de bloqueo AV completo de 4% y de bloqueo AV de 1° o 2° grado de 10%, y en los casos que requirieron cirugía o se les practicó autopsia se observó: **1)** que todos los pacientes con bloqueo AV completo tenían compromiso de la válvula aórtica y **2)** los pacientes con trastornos de la conducción tenían una mayor extensión de la infección, comprometiendo las estructuras cardíacas adyacentes. En concordancia con el último hallazgo, un estudio con 95 ne-

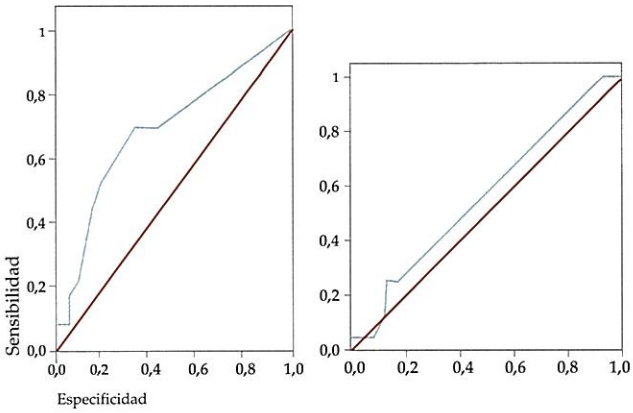


FIGURA 1.
Curva ROC del delta de **PRi** para el predecir punto final primario.

FIGURA 2.
Curva ROC del delta de **QRS** para el predecir punto final primario.

cropsias de pacientes con E.I. observó que aquellos pacientes que tenían compromiso perivalvular, reflejado por abscesos aórticos o mitrales (28% de los casos) tenían una mayor tasa de bloqueo AV de 2° o 3° grado[18]. Por último, en 1986, DiNubile y col publican un análisis de 211 pacientes con EI de válvula nativa, donde registran una tasa de nuevas anomalías de la conducción de 9% (casi 50% fueron bloqueos AV de primer grado), siendo más frecuente en la localización aórtica que mitral. Cabe destacar que, informando una mortalidad del 20%, los trastornos de la conducción AV fueron predictores independientes en el análisis multivariado de mortalidad, junto a la edad mayor a 55 años y el hecho que la E.I. sea causada por organismos piogénicos.
Teniendo en cuenta la implicancia diagnóstica y pronóstica de estos trastornos, es aconsejado que el PRi sea monitoreado en el ECG de ingreso del paciente a la internación (Clase I, nivel de evidencia B) y diariamente (Clase IIb, nivel de evidencia C).9 El ECG tiene una especificidad de 85% y sensibilidad de 45% para predecir la existencia de abscesos[3], lo que lo convierte en una herramienta económica y útil en el seguimiento de los pacientes.

Véase el editorial publicado en páginas 165-166

En nuestro estudio, se observó que la prevalencia de trastornos de la conducción AV e intraventricular es mayor que lo descrito en la literatura, probablemente porque se incluyeron trastornos de la conducción no complejos, en especial el bloqueo AV de primer grado. Al agruparlos en base al desarrollo de eventos cardiovasculares, se evidenció que los pacientes que los presentaban tenían una mayor duración del PRi tanto al ingreso como previo al evento, y que la prolongación del intervalo PR mayor a 15ms, aún en pacientes que no desarrollan bloqueo AV de primer grado, predijo la aparición de eventos de manera estadísticamente significativa.
A pesar que la morbimortalidad de la EI ha ido en descenso gracias a los nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento[19], en algunos trabajos ésta todavía es de 20-25%, siendo más elevada en pacientes que desarrollan complicaciones, como los abscesos previamente descritos, que aumentan el riesgo de embolias y la necesidad de cirugía de reemplazo valvular. Creemos que nuestro trabajo aporta evidencia a la capacidad de predecir eventos con la utilización de una herramienta de amplia disponibilidad, fácil interpretación y bajo costo.

Limitaciones

Las características del diseño retrospectivo en un período amplio de reclutamiento del estudio pudo limitar la disponibilidad de datos en algunos casos, lo cual también tuvo influencia en el tamaño de la muestra al tratar de mejorar la información. Sin embargo, la selección de variables electrocardiográficas sencillas y de fácil obtención permitió reducir este sesgo. Por otro lado, resta validar los resultados actuales en un estudio prospectivo de similares características.
La técnica de medición de los parámetros electrocardiográficos puede ser vista como imprecisa ya que no se utilizó software específico con calippers.
La enfermedad de Chagas es una patología que puede generar trastornos de la conducción AV o interventricular, y que tiene una elevada prevalencia en nuestra región. No contamos con el resultado de la serología de la totalidad de los pacientes, aunque esta limitación está compensada por el hecho de que en este estudio la evaluación de la prolongación del PRi se realizó respecto a un PRi basal.

CONCLUSIONES

La prolongación del PRi basal y/o de seguimiento, aún sin desarrollar bloqueo AV de primer grado, se asoció a mayor tasa de complicaciones de la endocarditis infecciosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoen B, Duval X. Infective Endocarditis. N Engl J Med 2013; 368: 1425-33.
2. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. Eur Heart J **2009**; 30: 2369-2413.
3. Roberts NK, Child JS, Cabeen WR Jr. Infective endocarditis and the cardiac conducting system. West J Med **1978**; 129: 254-9.
4. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, et al. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. Ann Intern Med **1981**; 94: 505-18.
5. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, et al. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infection endocarditis. Am J Cardiol **1986**; 58: 1213-7.
6. Roberts NK, Somerville J. Pathological significance of electrocardiographic changes in aortic valve endocarditis. Br Heart J **1969**; 31: 395-6.
7. Wang K, Gobel F, Gleason DF, et al. Complete heart block complicating bacterial endocarditis. Circulation **1972**; 46: 939-47.
8. DiNubile MJ. Heart blocking during bacterial endocarditis: a review of the literature and guidelines for surgical intervention. Am J Med Sci **1984**; 287 (3): 30-2.

Bibliografía completa disponible en **www.fac.org.ar**

Rev Fed Arg Cardiol. 2014; 43(4): 192-196

Artículo Original

Estudio comparativo de CKMB y Troponinas cardíacas en pacientes con posible síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

Comparative study of CKMB and cardiac troponin in patients with suspected acute coronary syndrome without ST elevation

Hugo Ramos[1,2], María Escudero[1], Erica Vargas[1], Guillermo Moisés Azize[1]

[1]*Servicio de Cardiología Clínica Privada Caraffa S.R.L, Instituto Privado de Atención Cardiovascular (IPAC)*
[2]*Departamento de Clínica Médica del Hospital de Urgencias de Córdoba. Argentina.*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 2 de septiembre de 2014
Aceptado después de revisión el 18 de octubre de 2014
Online el 30 de noviembre de 2014
www.fac.org.ar/revista

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Síndrome coronario agudo
CKMB
Troponina

RESÚMEN

Introducción: en muchos centros de Argentina se utiliza la actividad de CKMB y no troponina cardíaca (Tnc) para estratificar pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA). Objetivo: evaluar si CKMB anormal (>25 U/L) y/o Tnc anormal (>percentil 99) se asocian a eventos cardíacos o isquemia en pacientes con dolor torácico agudo.
Métodos: se analizaron datos de pacientes con niveles de CKMB y Tnc (TnIc o TnTc) medidos >6 horas después del inicio del dolor. Se consideró si tuvieron o no eventos cardiovasculares a 6 meses (infarto de miocardio, angioplastia coronaria, bypass aortocoronario o muerte) o tests con imágenes positivos para isquemia durante la hospitalización o dentro de los 30 días. Se estimaron los odds ratio (OR) mediante regresión logística múltiple, utilizando el software Stata versión 12.1 y se construyeron los modelos correspondientes.
Resultados: se analizaron 254 pacientes (169 hombres, 66.5%), edad media 59.8 ± 1.7 años. El análisis de regresión mostró: sexo masculino OR 2.4, P 0.004 (IC95% 1.34 a 4.61), Tnc anormal OR 3.7, P 0.000 (IC95% 1.85 a 7.49) y CKMB anormal OR 1.3, P 0.278 (IC95% 0.77 a 2.40). Las otras variables no tuvieron significación. En modelos de regresión con Tnc anormal o con CKMB anormal solas, se mantuvo la asociación de eventos/isquemia con Tnc anormal, OR 3.9, P 0.000 (IC95% 1.99 a 7.93) pero no con CKMB anormal, OR 1.6, P 0.06 (IC95% 0.96 a 2.89).
Conclusiones: sexo masculino y Tnc anormal se asociaron significativamente a eventos cardíacos/isquemia, pero no la actividad de CKMB anormal.

Comparative study of CKMB and cardiac troponin in patients with suspected acute coronary syndrome without ST elevation.

Keywords:
Acute coronary syndromes
CKMB
Troponin

ABSTRACT

Introduction: many medical centers in Argentina still measure CK-MB activity instead of cardiac troponin (cTn) to assess patients with acute coronary syndromes (ACS). Objective: to evaluate whether an abnormal CK-MB (>25 U/L) and/or an abnormal cTn (>99th percentile) are associated with cardiac events or ischemia in patients with acute chest pain.
Material and method: a database from two urban centers was analyzed. The levels of CK-MB and cTn (cTnI or cTnT) were measured >6 hours after the onset of chest pain. All patients were classified according to whether or not they had undergone cardiac events (myocardial infarction, coronary angioplasty, CABG or death) or had positive cardiac tests by images during hospitalization or thirty days follow-up. The odds ratios (OR) were estimated for association with cardiac events/ischemia through multiple logistic regression, by using version 12.1 Stata software.

Autor para correspondencia: **Dr. Hugo R. Ramos.** Av. Caraffa 2532. Bº Villa Cabrera. Córdoba, Argentina.
e-mail: mbelen93@gmail.com

Results: 254 patients were analyzed (169 men, 66.5%), median age 59.8 ± 1.7 years. The regression analysis showed: male sex OR 2.4, P 0.004 (CI95% 1.34 to 4.61), abnormal cTn OR 3.7, P 0.000 (CI95% 1.85 to 7.49) and abnormal CK-MB OR 1.3, P 0.278 (CI95% 0.77 to 2.40). Other variables were not significant. In regression models with abnormal cTn only or with abnormal CK-MB only, event/ischemia association was maintained with abnormal cTn OR 3.9, P 0.000 (CI95% 1.99 to 7.93) but not so with abnormal CK-MB, OR 1.6, P 0.06 (CI95% 0.96 to 2.89).
Conclusions: male sex and abnormal cTn showed significant association with cardiac events/ischemia, but abnormal CK-MB activity did not.

INTRODUCCIÓN

Debido a la alta frecuencia de consultas por dolor torácico sospechoso de isquemia miocárdica, es necesario diagnosticar en forma expeditiva la etiología coronaria. Por este motivo, es imprescindible la obtención de biomarcadores precisos, especialmente cuando el ECG es normal o no diagnóstico. El origen de troponina cardíaca es considerado el estándar en la determinación de injuria miocárdica y su valor pronóstico ha sido ampliamente demostrado[1,2,3,4]. El rendimiento diagnóstico del biomarcador que antes era patrón de referencia, la creatinquinasa-MB (CKMB), no se ha modificado de manera apreciable y la determinación de troponina cardíaca es el test de elección para evaluación, debido a que el método mide la concentración plasmática de troponina I cardíaca (TnIc) o troponina T cardíaca (TnTc) cuyo gen expresa específicamente troponina de origen cardíaco y no de otra ubicación (esquelética por ejemplo)[5]. Durante mucho tiempo, CKMB se consideró el marcador preferido para el diagnóstico de infarto de miocardio pero actualmente se sabe que su sensibilidad es inferior a la de las troponinas. También, se sabe que pueden encontrarse niveles altos de CKMB cuando hay lesión de músculo esquelético u otros órganos, por lo que puede haber dudas en relación al valor pronóstico comparativo entre troponinas y CKMB, especialmente en poblaciones no seleccionadas con SCA.

En muchos centros de Argentina aun hoy se utiliza la medición de CPK y CKMB, aunque se sabe que el estándar para el diagnóstico recomendado por las guías nacionales, internacionales y la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la medición de Troponina cardíaca.[1-4,6] Además, en la definición universal de infarto de miocardio se recomienda que de no poder medir Tnc, se debería usar CKMB masa, la cual prácticamente no se mide en nuestro país[7]. La OMS acepta como alternativa para el diagnóstico de infarto la determinación de CKMB[3] en países de bajos ingresos, en los que no es posible medir Tnc por los costos. Distintos estudios han mostrado que existe una discordancia en la medición de Tnc y CKMB masa, a favor de la Tnc[8,9]; es decir que el patrón de oro tomado para decidir si un paciente tiene o no un infarto de miocardio es la Tnc. Por estas razones, el objetivo de este estudio fue evaluar si la medición de CKMB por anticuerpos antiCK-M, el método habitual de medición en la mayoría de los centros en Argentina, es equivalente a la de Tnc.

MÉTODOS

Se analizó un registro prospectivo de una base de datos de dos centros urbanos clasificados como A y B por la Federación Argentina de Cardiología[6]: un centro A de alta complejidad [Clínica Privada Caraffa (CPC)] con Unidad Coronaria, laboratorio de hemodinamia y cirugía cardíaca, y un centro B de mediana complejidad con Departamento de Emergencias y Terapia Intensiva [Hospital de Urgencias (HU)]. Se analizaron los datos de pacientes consecutivos que consultaron por síntomas sugestivos de isquemia miocárdica con sospecha de SCA sin elevación del ST, de acuerdo a las recomedaciones eistentes[10], a los que se realizó una historia clínica, examen físico, Rx de tórax, ECG en reposo y mediciones de creatinfosfoquinasa banda miocárdica (CKMB) y TnIc o TnTc. Las mediciones de los biomarcadores CKMB, TnIc o TnTc fueron simultáneas y se hicieron ≥6 horas después del inicio del dolor torácico. Fueron excluidos del análisis los pacientes con clearence de creatinina <30 mL/min.

Métodos de medición de los biomarcadores

Para actividad de CKMB se utilizó el método de anticuerpos antiCK-M (Wiener-Lab, Rosario, Argentina), para TnIc se usó el método cuantitativo por inmunoensayo ELISA (Biomerieux, Francia) y para TnTc el inmunoensayo cuantitativo con anticuerpos monoclonales específicos en un dispositivo Point-of-care (Roche Cardiac-reader, Manheim, Germany). Se consideraron como valores anormales a los siguientes: CKMB >25 U/L, TnIc >0,01 μg/L, TnTc >0,03 ng/mL.

Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos, edad ≥30 años, dolor torácico sospechoso de isquemia miocárdica dentro de las 48 horas de la consulta, con evaluación clínica completa, medición de los biomarcadores a ≥6 horas del inicio del dolor y diagnóstico final.

Criterios de exclusión

Baja probabilidad para síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, desviación transitoria del segmento ST (supradesnivel o infradesnivel), bloqueo completo de rama izquierda, ritmo de marcapasos o imposibilidad de interpretar el ECG para SCA, miocarditis, tromboembolismo pulmonar agudo, reciente

consumo de cocaína, taquiarritmias y cualquier otra causa secundaria de elevación de los biomarcadores que no fuera un SCA primario del tipo 1[1].

Medida de los resultados

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a si tuvieron o no eventos cardiovasculares dentro de los seis meses de seguimiento o tests positivos para isquemia para el evento índice. Los eventos cardiovasculares fueron: infarto agudo de miocardio, angioplastia coronaria, bypass aortocoronario o muerte. Tests positivos para isquemia fueron: coronariografía con estenosis ≥60% en al menos 1 vaso coronario principal asociado con trastornos de la motilidad parietal en ≥2 segmentos, o tests no invasivos positivos para isquemia: perfusión miocárdica con SPECT o ecocardiograma de estrés farmacológico, realizados durante la hospitalización o los primeros 30 días de seguimiento.

Análisis estadístico

Se describen la media y desviación estándar y las frecuencias y porcentajes cuando corresponde. Se estimaron los odds ratio (OR) para asociación con eventos cardiovasculares/isquemia mediante regresión logística múltiple, utilizando el software Stata versión 12.1 y se construyeron los modelos con edad, sexo, hipertensión arterial, antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz, diabetes tipo 2, tabaquismo, hipercolesterolemia, consumo de aspirina en los 7 días previos, resultados de CKMB anormal y Tnc anormal. Edad fue tratada como una variable continua y las demás como variables categóricas.

El estudio fue realizado de acuerdo a la declaración de Helsinki y las regulaciones locales. En el centro A, el Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud (CIEIS) aprobó la utilización de los datos estándar de la base de datos y en el centro B, el CIEIS aprobó el protocolo y todos los pacientes firmaron consentimiento informado porque participaron en un estudio prospectivo de dolor torácico agudo. El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externa.

RESULTADOS

Se evaluaron 1418 pacientes con dolor torácico agudo entre el 3 de enero de 2009 y el 30 de diciembre de 2012. Se analizaron los datos completos de 254 pacientes en los que se llegó a un diagnóstico definitivo (**Figura 1**). En **Tabla 1** se describen las características basales y en la **Tabla 2** las combinaciones de resultados de las mediciones de CKMB y Troponina. La edad media fue de 59,8 ± 1,7 años, 2/3 fueron hombres y el factor de riesgo más frecuente fue hipertensión arterial (78,3%). De los 254 pacientes, en 124 (48,8%) hubo eventos o se detectó isquemia miocárdica. La combinación más frecuente de biomarcadores fue CKMB (-) / Troponina (-) en 46,8% de los pacientes pero, a pesar de ello hubo 40,3% de eventos/isquemia (diagnóstico final: angina inestable); la combinación menos frecuente fue CKMB (-) / Troponina (+) en 11,4% de los casos pero en 65,5% de ellos hubo eventos/isquemia (Tabla 2). Hubo 65 pacientes

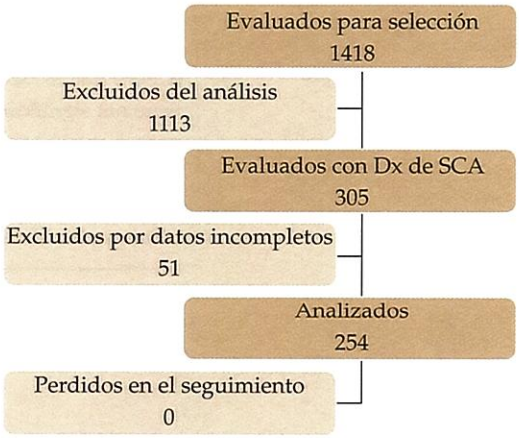


FIGURA 1.
Distribución de los pacientes analizados.

con CKMB (-) / Tnc (+) (69,1%) y 29 pacientes con CKMB (+) / Tnc (+) (30,8%), es decir que hubo una discordancia de 38,3%. El análisis de regresión mostró que el sexo masculino y una medición de troponina anormal se asociaron significativamente a eventos cardiovasculares o isquemia demostrada por imágenes, mientras que CKMB no tuvo significación (**Tabla 3**). Cuando se seleccionaron las variables independientes edad, sexo, CKMB y troponina las únicas que se asociaron a eventos/isquemia fueron nuevamente sexo masculino y troponina anormal (**Tabla 4**).

TABLA 1.
Características de los pacientes.

Edad en años ± DE	59,8 ± 1,7
Sexo masculino (%)	169 (66,5)
Antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz (%)	66 (25,9)
Diabetes tipo 2 (%)	88 (34,6)
Hipertensión arterial (%)	199 (78,3)
Hipercolesterolemia (%)	111 (43,7)
Tabaquismo (%)	130 (51,1)
≥3 factores de riesgo (%)	127 (50,0)
Consumo de AAS en los 7 días previos (%)	109 (42,9)

DISCUSIÓN

El pronóstico de los SCA sin elevación del ST está fuertemente asociado a los biomarcadores ya que una elevación de Tnc debería recibir un enfoque invasivo precoz y eventual revascularización[2,11]. Esta diferencia, elevación o no de biomarcadores, tiene importancia clínica debido a que en ausencia de otros indicadores de riesgo, la presencia de CKMB o troponina elevadas colocan al paciente en un grupo de más alto riesgo. Las Guías actuales recomiendan como estándar de cuidado a la troponina, aunque a falta de

TABLA 2.
Combinaciones de resultados de CKMB/Troponina y eventos cardiovasculares a 6 meses o isquemia miocárdica detectada por métodos con imágenes.

Combinaciones	n (%)	Eventos CV o isquemia miocárdica n (%)
CKMB (-) / Trop (-)	119 (46,8)	48 (40,3)
CKMB (+) / Trop (-)	65 (25,5)	23 (35,3)
CKMB (-) / Trop (+)	29 (11,4)	19 (65,5)
CKMB (+) / Trop (+)	41 (16,1)	34 (27,4)

CKMB: creatinfosfoquinasa MB, **Trop**: Troponina, (-) negativa / (+) positiva - CV: cardiovasculares

TABLA 3.
Regresión logística para la asociación de eventos/isquemia con todas las variables.

Variables	Odds ratio	IC95%	P
Edad	1,02	0,99 a 1,05	0,148
Sexo masculino	2,48	1,34 a 4,61	0,004
Ant. fliares. enf. coronaria precoz	0,83	0,43 a 1,59	0,584
Diabetes tipo 2	1,02	0,49 a 2,09	0,953
Hipertensión arterial	0,69	0,33 a 1,41	0,316
Hipercolesterolemia	1,04	0,54 a 1,99	0,905
Tabaquismo	0,79	0,42 a 1,48	0,470
Consumo de AAS en los 7 días previos	1,44	0,78 a 2,66	0,237
CKMB anormal	1,36	0,77 a 2,40	0,278
Troponina anormal	3,72	1,85 a 7,49	0,000

CKMB: creatinfosfoquinasa MB

Tnc, se ha aceptado la medición de CKMB masa y no por otros métodos más antiguos[2-4,6,11]; ésta se utiliza en pocos centros de nuestro país y en la mayoría todavía se usa CPK total[7], o actividad de CKMB. La evaluación inadecuada con biomarcadores de poca sensibilidad y especificidad puede poner en riesgo a los pacientes debido a una estratificación errónea, sobre todo cuando el ECG es normal o no diagnóstico. En este estudio utilizamos Tnc convencional y no la de alta sensibilidad; esto es válido por el hecho de que se ha visto que valores "positivos bajos" de TnTc entre 0.01 y 0.02 ng/mL, en el seguimiento a 6 meses mostraron aumento de la mortalidad comparado con valores negativos, pero por causas no cardíacas[12]. Otros estudios con Tnc de alta sensibilidad también mostraron poco impacto en los resultados a 6 meses y cuando los hubo, fueron sobre todo por hospitalizaciones y mortalidad por todas las causas pero no por SCA[13,14]; en cambio valores >0.03 ng/mL tuvieron más correlación con infarto y eventos cardíacos mayores.

TABLA 4.
Regresión logística para la asociación de eventos/isquemia.

Variables	Odds ratio	IC95%	P
Edad	1,02	0,99 a 1,04	0,109
Sexo masculino	2,41	1,35 a 4,30	0,003
CKMB anormal	1,26	0,73 a 2,20	0,396
Troponina anormal	3,86	2,01 a 7,40	0,000

CKMB: creatinfosfoquinasa MB

Se ha mostrado que hay discordancia entre CKMB masa y Tnc, a favor de Tnc [8,9]. El estudio de Storrow y col[8] mostró una discordancia de 7% [CKMB masa (+) / Tnc (-) 4,9% y CKMB masa (-) / Tnc (+) 2,1%], pero si bien cualquiera de las dos combinaciones identificaba a pacientes en riesgo, los que estaban en el grupo con Tnc (+) tenían una mayor probabilidad de sufrir eventos [OR 2,17 (IC95% 1,72 a 2,75) y OR 4,79 (IC95% 3,40 a 6,76) respectivamente]. Estos resultados son concordantes con nuestros hallazgos ya que la combinación de CKMB (+) / Tnc (-) fue más frecuente pero la combinación CKMB (-) / Tnc (+) tuvo la mayor proporción de eventos (**Tabla 2**). Otro estudio de Silva dos Santos y col[9] mostró la misma tendencia: CKMB masa (-) / Tnc (+) tuvo la mayor proporción del evento combinado muerte/infarto a 30 días (9,9%) comparado con CKMB (+) / Tnc (-) (7,5%). Ambos estudios concluyeron que Tnc es superior a CKMB masa y, con cualquiera de los biomarcadores positivo, el paciente tuvo alto riesgo. Esto es aplicable cuando se realiza la medición de ambos biomarcadores simultáneamente, pero si se mide solamente uno, se debería medir aquel que tenga mayor precisión y provea la mejor información pronóstica. En nuestro país es infrecuente que se midan ambos biomarcadores simultáneamente y también los pocos datos regionales que se tienen muestran que se mide solamente uno, especialmente CPK o CKMB [7]. Respecto a CKMB, en Argentina se mide habitualmente la actividad de CKMB y no la concentración de CKMB masa, por lo que nuestro estudio no es comparable a los mencionados más arriba. También es necesario tener en cuenta que puede haber diferencias regionales ligadas a la genética que explicarían mediciones de Tnc negativa en pacientes con infarto. Un estudio de Gupta y col en la India[15], mostró que en 50 pacientes con infarto con elevación del ST en quienes se midió CKMB al ingreso, a las 24 y 72 horas, y TnTc a las 12 horas del ingreso, sorprendentemente sólo el 22% de los pacientes tuvo niveles elevados de TnTc. A pesar de lo esperado, TnTc no se elevó como sí lo hizo CKMB; los autores hipotetizan que esta llamativa diferencia podría ser debida a una constitución diferente de los aminoácidos de

la TnTc en la población india comparada con la TnTc de los occidentales. Teniendo en cuenta estos hallazgos, también se podría especular que podría haber alguna razón genética que explique por qué algunos pacientes que desarrollan un SCA con CKMB (+) tienen Tnc (-), cuando se excluyen las consideraciones analíticas propias de los métodos de laboratorio y la biología de los biomarcadores. De todos modos, nuestro estudio mostró que la actividad de CKMB no se asoció significativamente a eventos cardíacos o isquemia y sí lo hizo Tnc, aunque debe considerarse que si se miden simultáneamente, una combinación de CKMB (+) / Tnc (-) tuvo 35,3% de eventos/isquemia. Algo que puede limitar la validez de CKMB como marcador pronóstico en este estudio es la colinealidad con Tnc,[9] ya que la especificidad para detectar eventos/isquemia de la Tnc puede "subestimar" la de CKMB, cuando se incluye en el mismo análisis a Tnc[16,17]. Aunque Tnc de alta sensibilidad sería mejor que Tnc convencional, estudios recientes han mostrado que en el seguimiento a 6 meses, los resultados comparados con la Tnc convencional, no son significativamente diferentes respecto a eventos cardíacos mayores[12-14].

CONCLUSIONES

Troponina se asoció significativamente a eventos cardiovasculares/isquemia y debería ser el biomarcador de elección para evaluar a pacientes con SCA y estratificar el riesgo. Aunque actividad de CKMB (+), medida por anticuerpos antiCK-M con Tnc (-) puede identificar a pacientes en riesgo, hay una significativa discordancia entre ambos marcadores.

Limitaciones

Este estudio se realizó en solo dos centros, por lo que debería ser validado por un estudio multicéntrico de mayores dimensiones, y además, reporta una sola medición de ambos biomarcadores. Sin embargo, reproduce con fidelidad el manejo de pacientes en el mundo real y los biomarcadores usados son los que habitualmente se miden en Argentina y no en los estudios multicéntricos internacionales. La colinealidad en el análisis de actividad de CKMB y Tnc puede influir en la baja performance de CKMB, pero la dirección general de los resultados sugiere que son robustos. Actualmente, las troponinas de alta sensibilidad tienen mejor performance que las convencionales usadas en este estudio pero, aquellas todavía no son de uso corriente en Argentina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. Circulation **2012**; 126: 2020–35.
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J **2011**; 32: 2999–3054.
3. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, et al and Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008–09 revision. Int J Epidemiol **2011**; 40: 139-46.
4. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with non– ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation **2014**;000:000–000. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.016.
5. McCullough PA, Peacock FW, O'Neil B, et al. Capturing the pathophysiology of acute coronary cyndromes with circulating biomarkers. Rev Cardiovasc Med **2010**; 11(suppl 2): S3-S12.
6. Comité de Cardiopatía Isquémica **2011**, Federación Argentina de Cardiología. Guía y recomendaciones. Diagnóstico y tratamiento de los Síndromes Coronarios Agudos Disponible en: http://www.fac.org.ar/1/cientifica/consensos.php
7. Ramos HR, Bono JO, Quiroga Castro W, et al. Grupo de Trabajo de Unidades de Dolor Torácico. Encuesta Nacional de Manejo del Dolor Torácico. Rev Fed Arg Cardiol **2006**; 35: 157-63.
8. Storrow A, Lindsell CJ, Han JH, et al. Discordant cardiac biomarkers: frequency and outcomes in emergency department patients with chest pain. Ann Emerg Med **2006**; 48: 660-5.
9. Silva dos Santos E, Troncoso Baltar V, Pereira MP, Minuzzo L, Timerman A, Avezum A. Comparison between Cardiac Troponin I and CK-MB mass in acute coronary syndrome without ST elevation. Arq Bras Cardiol **2011**; 96: 179-87.
10. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies. A statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation **2003**; 108: 2543-9.
11. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulation **2011**; 124: e574-651.
12. Baugh CW, Kosowsky JM, Morrow DA, et al. Death or revascularization among nonadmitted ED patients with low-positive vs negative troponin T results. Am J Emerg Med **2014**, 32 (8): 923-8.
13. Sanchis J, Garcia-Blas S, Mainar L, et al. High-sensitivity versus conventional troponin for management and prognosis assessment of patients with acute chest pain. Heart **2014**, doi: 10.1136/heartjnl-2013-305440.
14. Korley FK, Schullman SP, Sokoll SJ, et al. Troponin elevations only detected with a high-sensitivity assay: clinical correlations and prognostic significance. Acad Emerg Med **2014**; 21 (7): 727-35.
15. Gupta S, Singh KN, Bapat V, et al. Diagnosis of acute myocardial infarction: CK-MB versus cTn-T in indian patients. Indian J Clin Biochem **2008**; 23: 89-91.
16. Marill KA. Advanced statistics: linear regression, Part II: multiple linear regression. Acad Emerg Med **2004**; 11: 94-102.
17. Slinker BK, Glantz SA. Multiple linear regression: accounting for multiple simultaneous determinants of a continuous dependent variable. Circulation **2008**; 117: 1732-7.

Registros

Registro Nacional permanente de enfermedades cardiovasculares para el monitoreo de políticas públicas

Estudio piloto de infarto agudo de miocardio con elevación del ST (ARGEN-IAM-ST)

Permanent National Register of cardiovascular disease for monitoring public policies. Pilot study of acute myocardial infarction with ST elevation. (ARGEN-IAM-ST)

Federación Argentina de Cardiología (FAC), Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Centro de Teleinformática de FAC (CETIFAC)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 19 de septiembre de 2014
Aceptado después de revisión el
1 de octubre de 2014
Online el 30 de noviembre de 2014
www.fac.org.ar/revista

La Federación Argentina de Cardiología (FAC) y la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) declaran no tener conflicto de intereses

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de mortalidad en el mundo y también en nuestro país, así como de invalidez y pérdida de la capacidad laboral en adultos. El tratamiento de varias formas de enfermedades graves como los cuadros isquémicos agudos y la insuficiencia cardíaca se encuentran hoy avalados por estudios científicos y permiten reducir marcadamente la invalidez y mortalidad. El acceso a las estrategias diagnósticas y terapéuticas exige una adecuada coordinación del sistema de salud y exceden por mucho el rol de los especialistas. Dada la frecuencia de estas enfermedades, es fundamental contar con información sobre su prevalencia y tratamiento, y las diferentes barreras que limitan el acceso al diagnóstico y tratamiento adecuado en perspectivas de su modificación. Tanto para el conocimiento básico como para la evaluación de la pertinencia y eficacia de medidas correctivas es requisito un registro de las patologías con la suficiente solidez de información que permita adoptar políticas públicas y guías ajustadas a las necesidades nacionales.

Las sociedades científicas del ámbito cardiovascular, Sociedad Argentina de Cardiología y Federación Argentina de Cardiología, tienen una larga trayectoria de registros y programas educativos para mejorar la asistencia cardiovascular. Sin embargo, esta tarea se ve limitada a instituciones con programas académicos y probablemente no alcanza a la mayor parte de nuestra población. Consideramos fundamental desarrollar en conjunto con las autoridades del Ministerio de Salud de la Nación un **programa para el registro permanente de las enfermedades cardiovasculares** de mayor prevalencia. Nuestra propuesta es comenzar por el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Esta patología es una de las que más desafíos exigen al sistema de salud. El reconocimiento precoz evita la muerte por arritmias en las primeras horasy permite adoptar estrategias para reperfundir el miocardio licuando el coágulo que obstruye la arteria coronaria con drogas trombolíticas o con procedimientos invasivos como la angioplastia primaria. Múltiples barreras se oponen a un adecuado tratamiento: la demora en la consulta de los pacientes, no efectuar o interpretar adecuadamente los electrocardiogramas, el entrenamiento de los médicos de emergencia para adoptar las medidas de reperfusión adecuadas, el acceso a la medicación y la ausencia de redes coordinadas que facilitenla derivación rápida a centros con capacidad mayor para el tratamiento. El mejor tratamiento si se demora más de 2 horas ya no aporta beneficio.

Un registro nacional de enfermedades cardiovasculares de alta prevalencia pondría a nuestro país en el nivel de los países con mayor desarrollo en esta temática. El conocimiento de las barreras generales y locales permitiría la instrumentación rápida de medidas correctivas y la evaluación de su impacto a través del registro permanente.

El texto completo de este registro y sus anexos está disponible en la versión electrónica de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología. **www.fac.org.ar**

Autor para correspondencia: Federación Argentina de Cardiología **(FAC).** Bulnes 1004. CABA. (C1176ABT). Sociedad Argentina de Cardiología **(SAC)**. Azcuénaga 980. CABA. Centro de Teleinformática de FAC **(CETIFAC)**. Bioingeniería UNER. Ruta 11 Km 10 - 3100. Oro Verde, Paraná, Entre Ríos, Argentina.
e-mail: cetifac@fac.org.ar

Artículo Especial

Desfibrilación: Hacia la forma de onda óptima

Defibrillation: toward the optimal waveform shape

Gustavo Carranza

Comité de Bioingeniería. Federación Argentina de Cardiología.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 18 de julio de 2014
Aceptado después de revisión el
10 de octubre de 2014
Online el 30 de noviembre de 2014
www.fac.org.ar/revista

El autor declara no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:
Desfibrilación bifásica
Forma de onda
Potencial de membrana
Constante de tiempo

RESÚMEN

La desfibrilación del corazón requiere la exposición de la mayor parte del miocardio a un campo eléctrico (o gradiente de potencial) pulsado. La tendencia mundial en desfibrilación externa es, indudablemente la forma de onda bifásica. Si analizamos el mercado internacional de desfibriladores externos, encontramos que existen unos 25 fabricantes y unas 15 formas de onda bifásica diferentes ya que no se ha establecido todavía cuál es la forma de onda óptima para la desfibrilación externa. Llamamos preliminarmente Forma de Onda de Desfibrilación Transtorácica Óptima, a aquella que restaura el miocardio a su función de bombeo normal con la mínima energía aplicada al paciente. El estado del arte actual de la electrofisiología cardíaca permite, a nuestro juicio, fundadas esperanzas de que podamos determinar cuál es la mejor manera de administrar descargas de desfibrilación. Existe en la actualidad consenso científico de que el modelo exponencial simple de potencial de membrana celular es una herramienta razonable para establecer los parámetros de desfibrilación óptima, aunque no respecto del parámetro principal del modelo, la constante de tiempo de membrana.

Se propone en este artículo un bosquejo de línea de investigación para alcanzar este objetivo que se divide en siete etapas principales: **1)** Mejorar el modelo eléctrico de membrana celular incorporando la no linealidad debida a la electroporación. **2)** Utilizar el modelo mejorado para seleccionar formas de onda tipo a ser evaluadas experimentalmente. **3)** Implementar una etapa puramente experimental que permita valorar empíricamente las formas de onda in-vivo en un corazón animal aislado. **4)** Extrapolar resultados al tórax del animal empleado. **5)** Ajustar experimentalmente los parámetros de la forma de onda externa óptima en estos animales. **6)** Utilizar un modelo matemático del tórax humano y del animal de prueba para definir preliminarmente la forma de onda externa óptima para humanos. **7)** Validación clínica de los resultados obtenidos.

Defibrillation: toward the optimal waveform shape.

ABSTRACT

Heart defibrillation requires exposure of most of the myocardium to a pulsed electric field or potential gradient. The global trend in external defibrillation is undoubtedly the biphasic waveform. If we analyze the defibrillator's international market, we can find around 25 manufacturers and around 15 different biphasic waveforms as it has not yet been established what the optimal waveform for external defibrillation is. Preliminarily, we call it Optimal Transthoracic Defibrillation Waveform, that restores the myocardium normal pumping function with minimal energy applied to the patient. The current state-of-the-art in cardiac electrophysiology allows us, in our point of view, to hope that we may determine what the best way to deliver defibrillation shocks is. There is now scientific consensus that the simple exponential model of cellular membrane potential is a reasonable tool to establish optimal defibrillation parameters, but not with respect to the main parameter of the model, the membrane time constant.

Keywords:
Keywords
Biphasic defibrillation
Optimal waveform
Membrane potential
Time constant

El texto completo de este artículo está disponible en la versión electrónica de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología. **www.fac.org.ar**

Autor para correspondencia: **Ing. Gustavo Carranza.** Caseros 244. 4to piso. Oficina 39. Córdoba, CP5000, Argentina.
e-mail: gustavo.carranza@eym-electromedicina.com.ar

Caso Clínico

¿Doble arco aórtico o arco aórtico derecho con subclavia izquierda aberrante?

Double aortic arch or aberrant left subclavian artery?

Ariel González Figueredo, Carlos García Guevara, Andrés Savío Benavides, Carlos García Morejón, Francisco Díaz Ramírez, Yalili Hernández Martinez

Cardiocentro Pediátrico William Soler. La Habana. CUBA

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 17 de agosto de 2014
Aceptado después de revisión el 21 de septiembre de 2014
Online el 30 de noviembre de 2014
www.fac.org.ar/revista

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Doble arco aórtico
Arteria subclavia izquierda aberrante
Arco aórtico derecho
Diagnóstico prenatal

Keywords:
Double aortic arch
Aberrant subclavian left artery
Right aortic arch
Prenatal diagnosis

RESÚMEN

Se presenta un caso, con examen sonográfico realizado en el segundo trimestre de la gestación, en los cuales se sospechó la presencia de un doble arco aórtico. El estudio ecocardiográfico fetal, realizado en el Cardiocentro Pediátrico "William Soler", centro de referencia para el diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas en Cuba, confirmándose la sospecha del referido diagnóstico realizado en un centro de atención primaria de salud. Al realizarse el estudio angiografico demostró que no se trataba de un doble arco aórtico sino de una arteria subclavia izquierda aberrante, anomalía congénita poco frecuente; condición esta que, junto a los escasos casos referidos en la bibliografía con diagnóstico prenatal, nos motivaron a su publicación.

Double aortic arch or aberrant left subclavian artery?

ABSTRACT

A case is reported with suspected double aortic arch after carrying out a sonographic examination during the second trimester of pregnancy. The fetal echocardiography study, conducted at Cardiocentro Pediátrico "William Soler", a reference center for prenatal diagnosis of congenital heart disease in Cuba, confirmed the suspicion of the abovementioned diagnosis. When the infant was born, the angiocardiography showed that the diagnosis was not a double aortic arch but an aberrant subclavian left artery. The fact that the aberrant subclavian left artery is such a rare congenital anomaly, together with the few cases reported in literature, led us to the publication of this article.

INTRODUCCIÓN

Bajo el término de anomalías del arco aórtico se incluye un grupo de anomalías congénitas de la posición y/o ramificación del arco aórtico. Su importancia es doble: por una parte, aunque algunas de estas anomalías son simplemente posicionales y, por tanto asintomáticas, en otras pueden formarse un anillo vascular que atrapa tanto la tráquea como el esófago[1,2]. Dos de estas anomalías son el arco aórtico derecho con subclavia izquierda aberrante y el doble arco aórtico (AAo).

En el presente trabajo, reportamos un diagnóstico falso positivo donde el diagnostico prenatal sospechó la presencia de un doble arco aórtico y el estudio posnatal confirmo la presencia de una arteria subclavia izquierda aberrante. Ambas cardiopatías no son frecuentes; condición esta que, junto a los escasos casos referidos en la bibliografía con diagnóstico prenatal, nos motivaron a su publicación.

CASO CLÍNICO

Previo consentimiento de la pareja, se presenta el caso clíni-

Autor para correspondencia: **Dr. Carlos García Guevara.** Hospital Pediátrico Universitario "William Soler", MINSAP. Avenida 100 y Perla Alta Habana. Ciudad de La Habana, CUBA. *e-mail:* carlos.guevara@infomed.sld.cu



FIGURA 1.
Vista transversal del arco aórtico observándose: **A**) Arco Aórtico Derecho (AAD), **C**) Se aprecia del mismo origen pero en dirección a la izquierda un posible arco aórtico (señalizado) de menor calibre que corresponde con el supuesto arco aórtico izquierdo. En **B**) y **D**) se observan igual características al superponer el color Doppler a la imagen bidimensional.

co de una primigesta de 20 años de edad, captación precoz del embarazo, edad gestacional de 23 semanas, clasificada como bajo riesgo genético y remitida al centro de referencia nacional para el diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas por sospecha de defecto cardíaco, constatado en la vista de los tres vasos en el ultrasonido de pesquisa (**Figura 1**). El ecocardiograma fetal fue realizado con un equipo ATL de fabricación norteamericana, con transductores lineales de 3 y 5 MHz, provisto además de Doppler pulsado, continuo y a color. El corte esencial para el diagnóstico fue la vista completa de los tres vasos[3], donde a partir de la imagen clásica de los tres vasos con movimientos anteriores del transductor, pudimos visualizar la presencia de dos arcos, uno derecho de mayor calibre y uno izquierdo de menor tamaño que se originaban a partir de la última porción de la aorta ascendente[4], teniendo ambos dirección posterior y atravesando sus respectivos bronquios, terminando en la aorta descendente. La presencia de un solo ductus (izquierdo) fue demostrada.

El recién nacido, fue producto de cesárea a las 40 semanas, sin complicaciones, con un peso de 2850 gramos y una talla de 49 cm con apgar de 9/9. Desde un inicio presentó estridor laríngeo. Se realizó un esofagograma con resultado positivo; el ecocardiograma (equipo ALOKA 5500 de fabricación japonesa) reveló la presencia de arco aórtico derecho y el estudio tomográfico ANGIOTAC con equipo Siemens multicortes de 64 canales (**Figura 2**) demostró la presencia de un arco aórtico derecho con subclavia izquierda aberrante.

DISCUSIÓN

En condiciones normales del desarrollo cardiovascular, el cuarto AAo izquierdo constituirá el cayado aórtico, mientras que el cuarto AAo derecho se transformará en el tronco braquiocefálico (que contendrá la carótida derecha y la subclavia derecha) y siempre será el primer vaso del cuello. A la inversa, cuando el AAo que se desarrolla es el derecho, se producirá un AAo a la derecha, y en esta situación, el cuarto arco izquierdo se transformará en el tronco braquiocefálico (que contendrá en este caso a la carótida izquierda y a la subclavia izquierda) y también (pero en espejo de lo normal) será el primer vaso del cuello. Cuando los 2 cuartos arcos aórticos (derecho e izquierdo) se desarrollan, se producirán las distintas variables de doble arco aórtico y dado que en esta patología ambos cuartos arcos aórticos son "utilizados", no existirá tronco braquiocefálico y por lo tanto, los primeros vasos del cuello serán las arterias carótidas, naciendo en forma independiente. La no existencia de tronco braquiocefálico, por lo tanto, es un dato clave en el

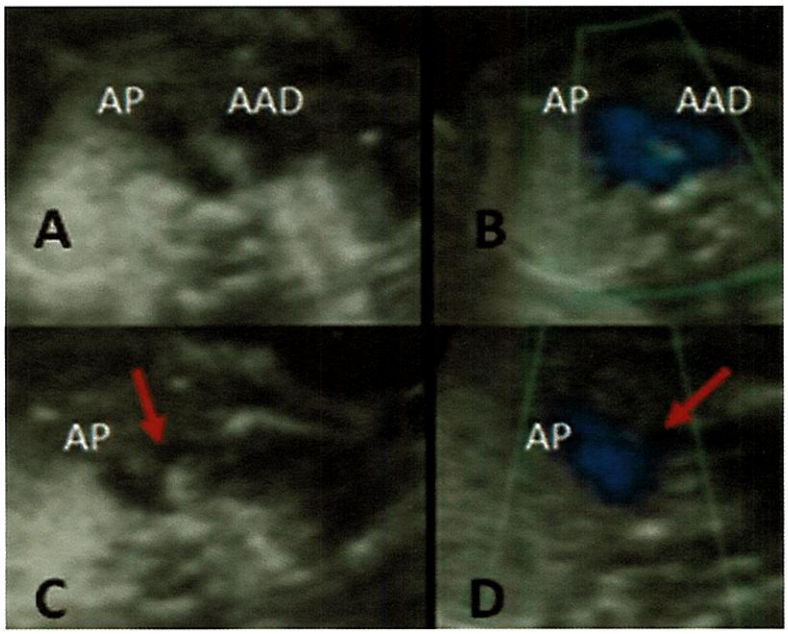


FIGURA 2.
Estudio Angiotomografico del paciente donde se señaliza la arteria subclavia izquierda aberrante saliendo de divertículo de Kommerell (D).

diagnóstico dudoso de doble arco aórtico[5].

Esta patología fue sospechada durante el ultrasonido de pesquisa al realizar la vista ecocardiográfica de los tres vasos, que junto a las vistas ecocardiograficas de cuatro cámaras, eje largo de ventrículo izquierdo y eje corto de la aorta forman parte del pesquisa ultrasonográfico que se le realizan a todas las gestantes de nuestro país entre 20 y 24 semanas.

En la mencionada vista ecocardiográfica, se evidenció la presencia de una aorta ascendente con separación no habitual de la arteria pulmonar y de donde se originaba un arco que descendía por el bronquio derecho haciendo quedar la tráquea en posición a la izquierda del mismo. Además se remitió el caso con la sospecha de la existencia de un arco de menor calibre con dirección opuesta o sea hacia la izquierda dejando a la tráquea en posición a la derecha del mismo.

En el centro de referencia nacional para el diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas, se comprobó la observación anterior sobre todo al realizar la vista de los tres vasos extendida con un movimiento del transductor más anterior donde se obtenía la vista transversal del arco aórtico que con movimientos suaves podíamos identificar indistintamente un arco derecho de mayor calibre y uno izquierdo de menor dimensión.

Estas diferencias en el tamaño de ambos arcos es lo habitual encontrado en la literatura, y en muchas ocasiones el izquierdo pudiera estar atrésico[6]. La vista angulada del arco y ductus simultáneamente permitió identificar la presencia del AAo a la derecha, no así la presencia del AAo izquierdo. En las demás vistas ecocardiográficas no fue posible identificar signos de sospecha de la patología y menos aún su diagnóstico.

El estudio ecocardiografico demostró además la presencia unilateral del ductos (izquierdo) aunque pudiéramos encontrar en esta patología un ductus derecho o bilateral [6-7].

Al nacimiento se apreció la presencia de un estridor laríngeo, sintomatología que junto con la disfagia constituyen los elementos típicos de esta patología al comprimir ambos arcos la tráquea y el esófago [2,5,6,8]. Al estudiar esta sintomatología teniendo en cuenta el diagnóstico fetal y la sintomatología referida se demostró la presencia de un arco aórtico derecho con subclavia izquierda aberrante.

Al realizar un análisis retrospectivo del video fetal nos percatamos que el error diagnóstico estuvo en confundir el tronco braquiocefálico que en este caso era izquierdo por tener arco aórtico a la derecha con el arco izquierdo del doble arco aórtico, evidencia apoyada en el flujograma a color donde mostraba la dirección posteroizquierdo del mismo a diferencia de los dobles arco aórtico cuyo trayectoria final de ambos arcos es la aorta descendente.

En el seguimiento post natal del paciente comprobamos la desaparición de la sintomatología referida.

Consideramos que si durante el ultrasonido de pesquisa, el operador utiliza la vista de tres vasos, el diagnóstico de sospecha de estos tipos de cardiopatías se incrementaría, permitiendo diagnósticos más tempranos y conductas anticipadas. Ello requiere entrenamiento sistemático y sobre todo "la virtud de la duda" ante una malformación vascular que por su rareza requiere de un análisis profundo y un diagnóstico diferencial exhaustivo.

BIBLIGRAFÍA

1. Chaoui R, Rake A, Heling SK. Aortic arch with four vessels: aberrant right subclavian artery. Picture of the month. Ultrasound Obstet Gynecol **2008**; 31: 115-7.
2. Garcia C, Benavides S, Garcia C, et al. Prenatal diagnosis of vascular ring with right aortic arch. Rev Arg Cardiol. **2012**; 80 (5): 1-4.
3. Tongsong T, Tongprasert F, Srisupundit K, et al. The complete three-vessel view in prenatal detection of congenital heart defects Prenat Diagn **2010**; 30: 23-9.
4. Kyong H, Gon H, Kang S, et al. Prenatal double aortic arch presenting with a right aortic arch and an anomalous artery arising from the ascending aorta. Springer Netherlands **2009**; 26 (1):165-8.
5. Somoza F, Bruno M (Eds). Cardiología pediátrica. Cardiología perinatal. ISBN -13 978-987-05-0687-4. Editorial ISAG **2007**. BsAs, Argentina.
6. Díaz GF, Vélez JF, Cabrera C. Anomalías de los arcos aórticos. En: Díaz Góngora G, Sandoval Reyes N, Vélez Moreno J, Carrillo Ángel G, Editores. Cardiología Pediátrica. Bogotá: McGraw-Hill; **2003**. p. 281-95.
7. Allan LD, Cook AC, Huggon IC. Fetal Echocardiography. A Practical Guide. Cambidge **2009**.
8. Zidere V, Tsapakis EG, Huggon IC, et al. Right aortic arch in the fetus. Ultrasound Obstet Gynecol **2006**; 28: 876-81.

Caso Clínico

Angioma epiteliode gigante de ventrículo derecho

Giant right ventricular epithelioid hemangioma

María Ortega Armas, Alex Castro Mejía, Amaury Flores, Juan Valiente Mustelier

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de agosto de 2014
Aceptado después de revisión el
24 de septiembre de 2014
Online el 30 de noviembre de 2014
www.fac.org.ar/revista

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Tumor cardíaco
Hemangioma
Ecocardiograma

Keywords:
Heart tumor
Hemangioma
Echocardiography

RESÚMEN

Paciente femenina de 31 años que debuta con una glomerulonefritis membranosameses después de su único parto, dos años más tarde presenta arritmias supraventriculares, disnea, angina y lesiones en piel localizadas en las extremidades. Se realiza ecocardiografía transtorácica y transesofágica donde se visualiza masa gigante en ventrículo derecho con obstrucción ligera del tracto de salida. La paciente es intervenida quirúrgicamente y se reseca el 70% de un tumor en ventrículo derecho. Se realiza estudio histopatológico y se concluye como hemangioma epiteliode con eosinofilia.

Giant right ventricular epithelioid hemangioma.

ABSTRACT

A 31-year-old female patient with a recent history of membranous glomerulonephritis type I after her only childbirth, who presented two years later, supraventricular arrhythmias, dyspnea, atypical chest pain and dermatological lesions in limbs. Transthoracic and transesophageal echocardiography revealed giant mass in right ventricle causing mild outflow tract obstruction. The patient went through surgery and 70% of the tumor was resected. Histologic findings were consistent withright ventricular hemangioendothelioma with eosinophilia.

INTRODUCCIÓN

Los tumores cardiacos primarios (TCP) son entidades infrecuentes. *Straus y Merliss* encontraron una incidencia entre 0,0017-0,28% en el análisis de 480331 autopsias[1]. En un centro de cirugía cardiaca en Alemania se encontraron 84 casos de tumores cardiacos en un período de 10 años y de ellos 70 % eran benignos[2]. De igual forma *Barreiro* y col reportan 73 pacientes con diagnóstico histopatológico de un tumor primario en su estudio de 32 años, donde el 84,9% de los casos eran también benignos[3].

Dentro de los TCP, el mixoma constituye la entidad histológica más frecuente ya que se diagnostica en cerca del 50% de los casos[4,5]; le siguen en frecuencia el fibroelastoma papilar y el rabdomioma[2,3,5]. El hemangioma constituye una clase histológica sumamente rara, existen pocos casos reportados en la literatura y su incidencia es menor al 2% de las neoplasias cardiacas primarias[6,7].

El diagnóstico de los tumores primarios suele ser difícil, ya que su presentación clínica puede simular una amplia gama de síntomas cardiovasculares comunes a la mayoría de las enfermedades cardíacas. La presentación clínica está determinada por diversos factores, entre los que se incluyen: localización, tamaño, tasa de crecimiento, tendencia a la embolización y grado de invasividad del tumor [6,8]. El avance en las técnicas de imagen: ecocardiograma, tomografía computarizada (TC), técnicas de medicina nuclear, y resonancia magnética han facilitado el diagnóstico de estas patologías más precozmente en su evolución.

Se presenta un caso inusual de hemangioma cardiaco en el ventrículo derecho (VD) con manifestaciones dermatológicas, nefrológicas y cardíacas.

Autor para correspondencia: **Dra. María E. Ortega Armas.** Calle 17, La Habana, Cuba.
e-mail: beth@icccv.sld.cu // Beth.ortega@outlook.com // alsheadache@icccv.sld.cu

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 31 años de edad con antecedentes patológicos personales de glomerulonefritis membranosa tipo I con depósitos de Inmunoglobulina G (IgG) diagnosticada por biopsia meses después de su único parto, recibiendo tratamiento con esteroides y ciclofosfamida. Dos años después la paciente presenta episodios de taquicardia auricular y taquicardia por reentrada intranodal, además de disnea y dolor precordial. Se comenzó tratamiento con antiarritmicos y posteriormente a la administración de estos presenta lesiones cutáneas de coloración rojiza, costrosas, en las extremidades de forma difusa que después de la valoración por dermatología se descarta tener relación con dichos fármacos, lesiones que desaparecen espontáneamente. Al examen físicose ausculta soplo sistólico III/VI en borde esternal izquierdo, por lo que serealiza un ecocardiograma transtorácico donde se observa una masa gigante en el ventrículo derecho que mide 83.8x 63 mm,conobstrucción no severa del tracto de salida del ventrículo derecho y derrame pericárdico y pleural bilateral moderado, y se concluyó como posible mixoma gigante de ventrículo derecho (**Figura 1**). Se realizan varias biopsias endomiocárdicas no útiles. Previo a la cirugía cardiaca se realizó un ecocardiograma

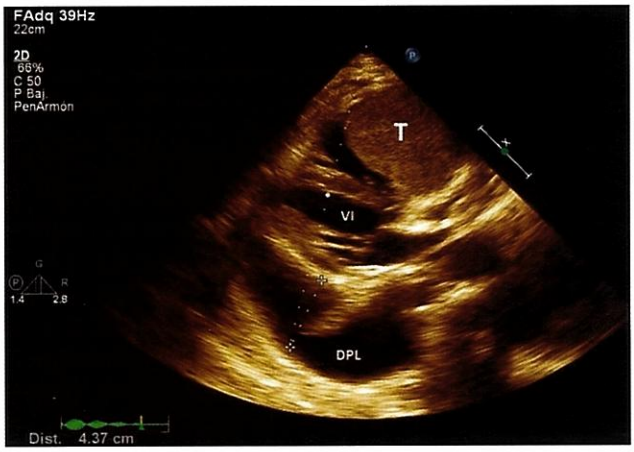


FIGURA 1.
Ecocardiograma transtorácico en vista paraesternal eje largo donde se observa masa tumoral homogénea en el ventrículo derecho de gran tamaño, asi como derrame pleural izquierdo moderado con fibrina. **DPL**: Derrame pleural; **T**: Tumor; **VI**: Ventrículo izquierdo.

transesofágico que visualiza una masa ecogénica homogénea adherida a la pared anterior del VD, de 78 x 69 mm en corte longuitudinal y 97 x 80 mm en corte sagital, que se extendía hacia el TSVD sin comprometer el infundíbulo, válvula tricúspide, ni aurícula derecha (**Figura 2**). Consecutivamente se realizó tomografía (TC) simple de tórax que informó derrame pleural y adenopatías mediastinales. La gammagrafía de perfusión miocárdica en reposo informó: hipoperfusión del segmento inferoapical que no impresionaba ser por necrosis y ventrículo derecho aumentado de tamaño con masa hipercaptante intracardiaca que se unía a la región basal de la pared libre del ventrículo derecho (**Figura 3**). A su ingreso la paciente presentó anemia y marcada leucocitosis con predominio de eosinófilos.

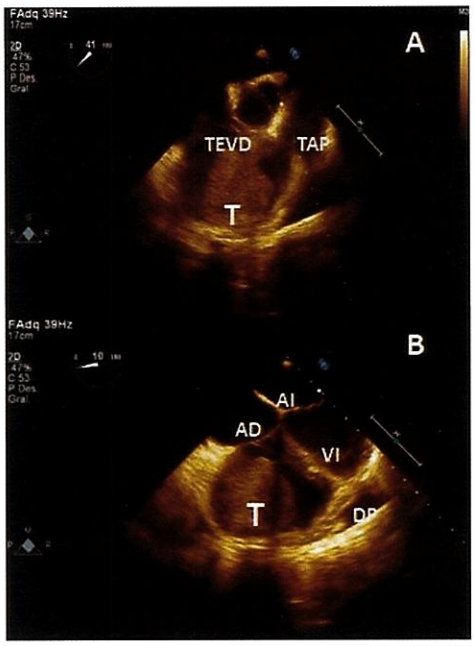


FIGURA 2A.
Ecocardiograma transesofágico en vista de esófago medio a 41°, donde se observa una masa tumoral en la cavidad del VD, que se extiende desde el trato de entrada hasta la válvula pulmonar provocando ligera obstrucción al tracto de salida. **T:** Tumor; **TEVD:** Tracto de entrada de ventrículo derecho; **TAP:** Tronco de arteria pulmonar

FIGURA 2B.
Ecocardiograma transesofágico en vista de esófago medio a 10°, y retroflexión del transductor visualizamos la masa tumoral infiltrando la pared anterior de VD, la válvula tricúspide esta indemne., hay pequeño derrame pericárdico. **AD**: Aurícula derecha; **AI**: Aurícula izquierda; **DP**: Derrame pericárdico; **T**: Tumor; **TAP**: Troco de la arteria pulmonar; **VI**: Ventrículo izquierdo.

Se intervino quirúrgicamente y se encontró masa que infiltraba el pericardio y porción del segmento basal del lóbulo superior del pulmón derecho; durante el acto quirúrgico se realizó la resección casi total de un tumor fibroso adheridoa la pared anterior del VD. Se resecaron 2 piezas una 4,5x3 y la otra de 3x3 cm sin complicaciones. El informe de la biopsia indicó: angioma epiteliode del corazón (hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia). El caso se discutió en conjunto con el servicio de oncología donde se concluyó como un tipo dehiperplasia benigna productora de IgG. Se realizó un ecocardiografía transesofágica postquirúrgica donde se informó un remanente de masa tumoral de un 30%.

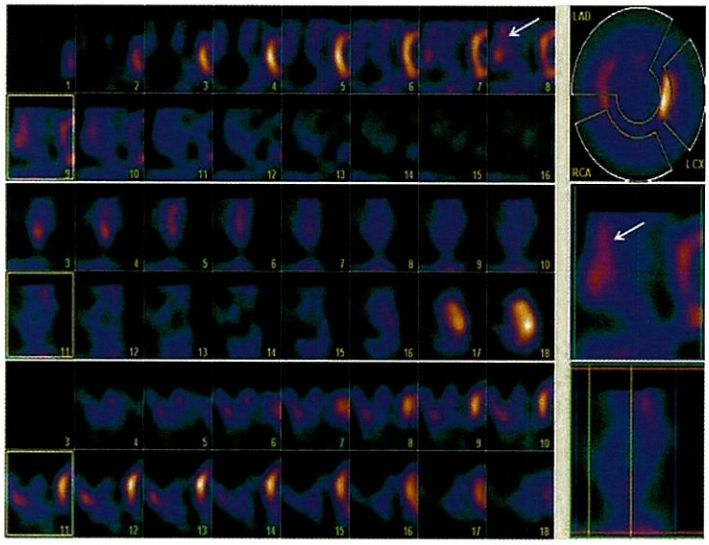


FIGURA 3.
Perfusión miocárdica con SPECT. Hipoperfusión del segmento ínfero-apical que no impresiona ser por necrosis, ventrículo derecho aumentado de tamaño con masa hipercaptante intracardiaca que se une a la región basal de la pared anterior del VD (Flecha).

DISCUSIÓN

Los hemangiomas constituyen una neoplasia primaria benigna del corazón sumamente rara, *Strecker et al* encontraron 2 casos en 10 años de estudio[2], Barreiro et al no encontraron ninguna presentación histológica de este tipo en 32 años de estudio de tumores cardiacos primarios[3].

La presentación clínica de estos tumores es diversa, no tiene una edad de presentación común ya que se han reportado casos desde pocos meses de nacimiento hasta edades avanzadas de la vida[9-12]. Los pacientes con angioma cardiaco pueden estar asintomáticos; cuando presentan síntomas, estos suelen ser diversos y dependen de su naturaleza, localización y tamaño[2,8]. Pueden presentar arritmias cardiacas, trastornos de la conducción e incluso muerte súbita[8,13,14], pseudoanginas[15], derrame pericárdico[6], obstrucción del tracto de salida[12]. La localización es variable, pudiendo encontrarse en cualquiera de las cámaras cardiacas según los casos reportados[13, 15-17].

El caso que presentamos constituye el primer angioma epitelioide del corazón reportado en Cuba, con un pleomorfismo clínico muy interesante, ya que presentaba a la vez manifestaciones cardiacas y extra cardiacas, como síntomas nefrológicos y lesiones dermatológicas, que no son lasformas másfrecuentes de presentación de este tipo de tumor y que podrían tener su génesis en laproducción de IgG por el mismo, además de presentar una gama de manifestaciones cardiovasculares como arritmias cardiacas, pseudoangina yobstrucción del tracto de salida de ventrículo derecho debido a la localización y al gran tamaño del tumor.

A pesar de que la cirugía constituye el tratamiento de elección, existe riesgo de recurrencia a mediano plazo especialmente si la resección es incompleta, por lo que se recomienda seguir mediante ecocardiografía a este tipo de pacientes[18]. Esta paciente además de la resección quirúrgica se encuentra en tratamiento con esteroides, teniendo una evolución favorable.

BIBLIOGRÁFIA

1. Straus R, Merliss R. Primary tumors of the heart. Arch Pathol **1945**; 39: 74-78.
2. Strecker T, Rosch J, Weyand M, et al. Primary and metastatic cardiac tumors: imaging characteristics, surgical treatment, and histopathological spectrum: a 10-year experience at a German heart center. Cardiovascular Pathology **2012**; 21: 436-43.
3. Barreiro M, Renilla A, Jimenez J, et al. Primary cardiac tumors: 32 years of experience from a Spanish tertiary surgical center. Cardiovascular Pathology **2013**; 22: 424-7.
4. Golderberg H, Steinberg I. Primary Tumors of the Heart. Circulation **1955**; 11: 963-70.
5. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, et al. Cardiac tumours: diagnosis and management. Lancet Oncol **2005**; 6: 219-28.
6. Mc Manus B. Tumores cardíacos primarios. En: Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P. Braunwald. Tratado de Cardiología, Texto de medicina cardiovascular. Elsevier, España. **2013**. p.1660-72.
7. Steger Ch, Hager Th, Ruttmann E. Primary Cardiac Tumours: A single-center 41-year experience. ISRN Cardiology **2012.** 906109. doi: 10.5402/2012/906109.
8. Cipriano A. Tumores cardíacos (I). Generalidades. Tumores primitivos benignos. Rev Esp Cardiol **1998**; 51: 10-20.
9. Beaton A, Trevor K, Hassan A, et al. Hemangioendothelioma: A rare case of a primary Intracardiac tumor. Pediatr Cardiol **2013**; 34: 194-7.
10. Zhang B, Tang H. Intermuscular hemangioma of the left ventricle. J Card Surg **2012**; 27: 572-5.
11. Moniotte S, Geva T, Perez-Atayde A, et al. Cardiac hemangioma. Circulation **2005**; 112: e103-e104.
12. Arjomand H, Van Decker W, Fyfe B, et al. Right ventricular hemangioma causing right ventricular inflow obstruction and right heart fFailure. J Am Soc Echocardiogr **2004**; 17: 186-8.
13. Velthuis B, Van Es J, Van Houwelingen G, et al. Extensive left ventricular hemangioma. J Am Coll Cardiol **2013**; 60 (19): e35. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.060.
14. Cina SJ, Smialek JE, Burke AP, et al. Primary cardiac tumors causing sudden death: a review of the literature. Am J Forensic Med Pathol 1996; 17: 271-81.
15. Brenes-Salazar J, Peterson T, Nishimura R. Extensive right ventricular hemangioma. J Am Coll Cardiol **2013**; 61 (23): 2388. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.057.
16. Bandyopadhyay S, Das RK, Bhelotkar A, et al. A rare case of a left atrial hemangioma mimicking a myxoma. Ann Card Anaesth **2013**; 16: 144-6.
17. Tomas JE, Eror AT, Kenney M, et al. Asymptomatic right atrial cavernous hemangioma: a case report and review the literature. Cardiovasc Pathol **2004**; 13: 341-4.
18. Colli A, Budillon AM, DeCicco G, et al. Recurrence of a right ventricular hemangioma. J Thorac and Cardiovasc Surg **2003**; 126: 881-3.

Imagenes

Estenosis infundibular del tracto de salida del ventrículo derecho con dilatación aneurismática de la arteria pulmonar

Infundibular stenosis of the outflow tract of the right ventricle with aneurysmal dilatation of the pulmonary artery

Esteban Quarchioni, Matias Esquivel, Luis Gerardo, Alberto Licheri

Servicio de Cardiología Sanatorio de Diagnóstico y Tratamiento. Santa Fe. Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 5 de septiembre de 2014
Aceptado después de revisión el
19 de octubre de 2014
Online el 30 de noviembre de 2014
www.fac.org.ar/revista

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Varón de 56 años, en tratamiento y controles periódicos por hipertensión arterial, acude a la consulta ambulatoria por tos seca crónica de más de 10 años de evolución. Relata accidente laboral una semana previa a la consulta con caída de 2 metros de altura y traumatismo torácico, con dolor en hemitórax derecho.

Al examen clínico se constata dolor a la digito presión en hemitórax derecho, R1 normofonético R2 hipofonetico, y soplo sistólico 2/6 en foco pulmonar. La telerradiografía de tórax de frente muestra arco pulmonar prominente y aumento de tamaño de la silueta cardíaca, con múltiples fracturas costales en el hemitórax derecho. El electrocardiograma muestra eje a la derecha, bloqueo completo de rama derecha y sobrecarga ventricular derecha. Se indica tomografía axial computada de tórax que informa aneurisma del tronco de la arteria pulmonar y de su rama izquierda.

El Doppler cardíaco solicitado informa, dilatación leve de

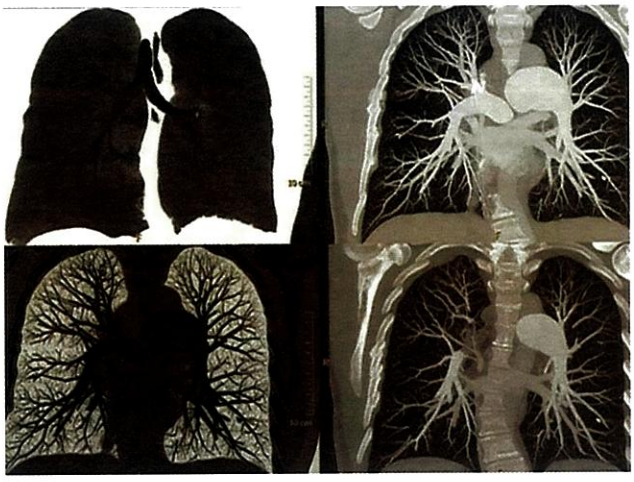


FIGURA 1.



FIGURA 2.

Autor para correspondencia: **Dr. Esteban Quarchioni.** 25 de Mayo 3240. (SF3000FSI) Santa Fe, Argentina.
e-mail: e_quarchioni@yahoo.com.ar

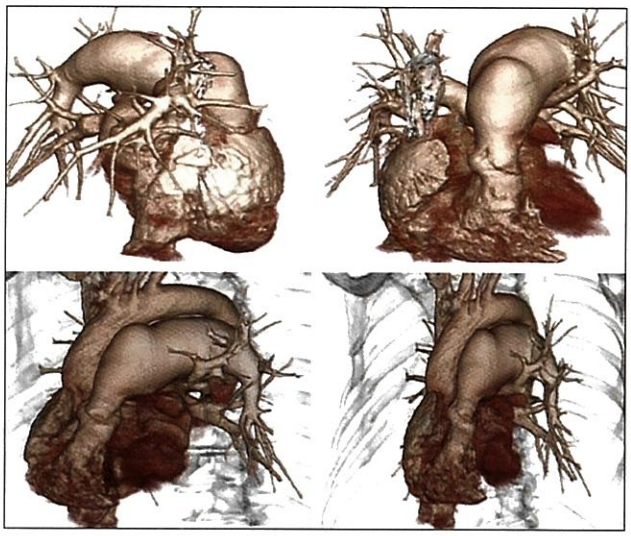


FIGURA 3.

cavidades derechas, flujo en región de tracto de salida del ventrículo derecho con gradiente máximo de 50 mmHg y gradiente medio de 22 mmHg, con insuficiencia pulmonar leve. El ecocardiograma trans-esofágico señala hipertrofia al tracto de salida del ventrículo derecho que provoca estenosis infundibular con 35 mmHg de gradiente, destacando la delgada válvula pulmonar con amplia apertura sistólica. Se visualiza dilatación del tronco de la arteria pulmonar de 44 mm, septum interaricular normal, estenosis infundibular del tracto de salida del ventrículo derecho de grado leve y válvula pulmonar sin alteraciones por describir.

La angiotomografia torácica con 64 detectores y sus reconstrucciones MPR, MIP y volumen Rendering 3D destaca la presencia de dilatación aneurismática fusiforme global del tronco de la arteria pulmonar y su rama izquierda. La arteria pulmonar primitiva muestra un diámetro de 43 mm x 48 mm, y la arteria pulmonar derecha un diámetro promedio de 25 mm **(Figura 1,2, 3 y 4)**.

La paciente se niega a la realización de un estudio hemodinámico, por lo que desde entonces se controla de manera ambulatoria periodicamente, persistiendo con su tos crónica, sin signos de alarma a la fecha.

DISCUSIÓN

Las estenosis pulmonares son congénitas en el 95% de los casos, de tipo valvular en el 90%, y de tipo infundibular en el 10% restante[1].

La estenosis pulmonar de tipo infundibular como lesión aislada es muy rara, habitualmente acompaña a una comunicación auricular (CIA), comunicación ventricular (CIV), tetralogía de Fallot, estenosis aortica supravalvular, y/o a un síndrome de Noonan[2]. Existen dos tipos de estenosis infundibular, la más frecuente se caracteriza por un rodete fibroso situado debajo de las sigmoideas pulmonares en la porción proximal del infundíbulo; el otro tipo se caracteriza por un infundíbulo con aumento de su grosor entre las sigmoideas y la banda moderadora[3].

Las manifestaciones fisiopatológicas y clínicas de este tipo de obstrucción son similares a la estenosis valvular y las consecuencias que de ella derivan tienen directa relación con el grado de obstrucción. En general, las estenosis con gradiente <50mmhg son bien toleradas durante años. La manifestación clínica más frecuentes es la disnea de esfuerzo, con potencial incremento progresivo del gradiente hasta provocar manifestaciones propias de insuficiencia cardiaca derecha. De existir un foramen oval permeable puede dar lugar a la presencia de cianosis[3].

Los signos clínicos que se pueden encontrar son impulso ventricular derecho entre el 3° y 4° espacio intercostal izquierdo, soplo sistólico en área pulmonar, con ausencia de chasquido protosistolico a diferencia de la estenosis valvular. La estenosis pulmonar infundibular asintomática, con gradiente <50mmhg, debe evaluarse, habitualmente, clínicamente de manera periódica. Con gradiente >50mmhg y sintomáticas la indicación es quirúrgica[4,5].

El aneurisma de la arteria pulmonar es una anomalía rara que se encuentra en 1 de 14.000 autopsias; la mayoría presentes en la arteria pulmonar principal. La causa del aneurisma de la arteria pulmonar puede ser idiopática; sin embargo, otras causas incluyen shunts congénitos, sífilis, aterosclerosis, trauma e hipertensión pulmonar[6].

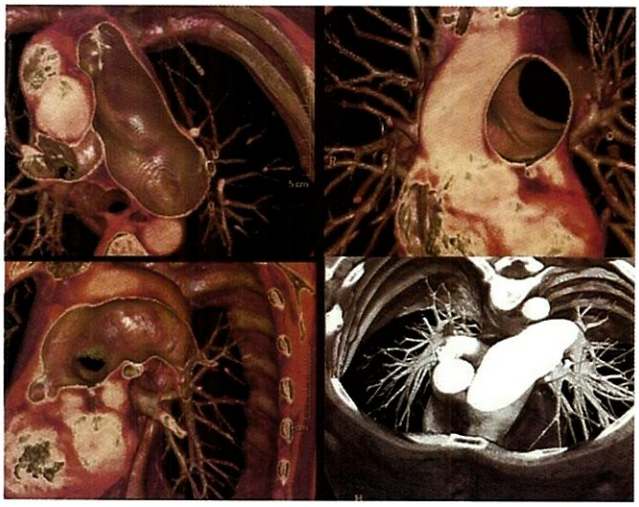


FIGURA 4.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perloff JK. Congenital heart disease in adults. A new cardiovascular subspecialty. Circulation **1991**; 84 (5): 1881-90.
2. Moller JH, Anderson RC. 1000 consecutive children with a cardiac malformation with 26-37 year follow-up. Am J Cardiol **1992**; 70 (6): 661-7.
3. Freeman LJ, Page AJ. Outpatient clinics for adults with congenital heart disease. Heart **1999**; 82 (2): 256.
4. Atik E. Case 1/2007--a three-year old child with infundibular pulmonary stenosis. Arq Bras Cardiol **2007**; 88 (1): 115-6.
5. Matsuo S, Sato Y, Higashida R, et al. A giant main pulmonary artery aneurysm associated with infundibular pulmonary stenosis. Cardiovasc Revasc Med **2008**; 9 (3): 188-9.
6. Seguchi M; Wada H, Sakakura K, et al. Idiopathic pulmonary artery aneurysm. Circulation **2011**; 124: e369-e370.

Imágenes

Pentalogía de Fallot en un adulto joven. Reporte de un caso de necropsia

Pentalogy of Fallot in a young adult. Case report necropsy

Luis Herrera, Sonia Ortiz Mayor, Iris Aybar Odstrcil, Julio Dantur, Mariela Gómez, Myriam Marcial

Servicio Cátedra de Anatomía Patológica. UNT. Hospital Ángel C. Padilla. Tucumán, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de septiembre de 2014
Aceptado después de revisión el
18 de septiembre de 2014
Online el 30 de noviembre de 2014
www.fac.org.ar/revista

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Mujer de 24 años, brevilínea, con IMC >30, proveniente de zona rural, ingresa al Hospital Ángel C. Padilla de Tucumán en el mes de julio de 2014 por alteración de sensorio, astenia, cefalea y poli-artralgias.

Portadora de una cardiopatía congénita, no especificada por la familia, 15 días previos a la internación consulta en un centro rural de atención primaria por tos, dolor interescapular y malestar general, tratada inicialmente en forma ambulatoria con claritromicina. Dado el empeoramiento del cuadro clínico se rotó a ceftriaxona IM. Evoluciona con deterioro del sensorio y periodos de excitación psicomotriz, por lo que la deriva a San Miguel de Tucumán.

En el **examen físico** de ingreso se constata posición generalizada en flexión, edematizada, Glasgow 10/15, pupilas isocóricas hiporeactivas y rigidez de nuca. En cavidad bucal destacan ausencia de piezas dentarias en arcada superior con restos radiculares en mal estado. Presentó rales crepitantes en ambos campos pulmonares, frecuencia respiratoria 20 por minuto, frecuencia cardiaca 80 lpm, TA 110/70 mmHg, soplo sistólico en mesocardio y área pulmonar, con hematomas glúteos bilaterales. Evoluciona rápidamente con inestabilidad hemodinámica, necesidad de vasopresores y franco deterioro de su Glasgow por lo que requiere de asistencia respiratoria mecánica (ARM). Pasa entonces a UTI. Desarrolla petequias en piel de rostro, tronco, miembros y en mucosa oral, con epistaxis y sangrado en sitios

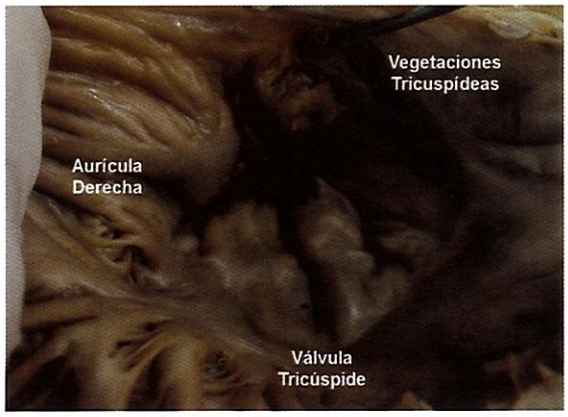


FIGURA 1.

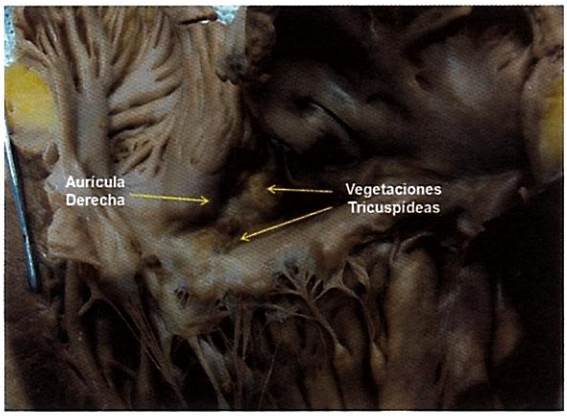


FIGURA 2.

Autor para correspondencia: **Dr. Herrera Luis.** General Paz 577 Casa: 1. San Miguel de Tucumán. CP 4000.
e-mail: luis_herrera85@hotmail.es

de punción. En ARM presenta hipoventilación en base de pulmón derecho. Su abdomen es globoso, tenso y sin ruidos

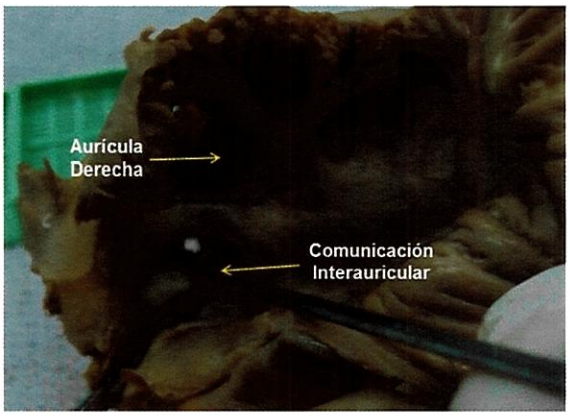


FIGURA 3.

hidroaéreos. Sus pupilas están isocóricas e hiporeactivas.
Su **laboratorio** muestra severa anemia (Hb 5.3g/dl), y trombocitopenia (21000 plaquetas), con leucocitosis con neutrofilia del 98%, Dímero D: 3441 ng/ml, descenso manifiesto del fibrinógeno (70 mg%), de los factores II, V, VII y X de la coagulación, con valores preservados para los factores VIII y IX, por lo que se indican 2 U de plasma fresco congelado c/8 hs, 6 U de crio-precipitados y 6 U de plaquetas.
Su **evolución** es rápidamente desfavorable, con mayor requerimiento de vasopresores, anisocoria y posterior midria-

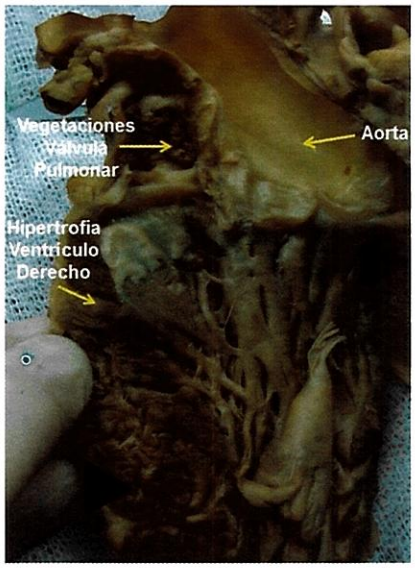


FIGURA 4.

sis bilateral. Presenta paro cardiorespiratorio con ritmo de asistolia, y posterior óbito (a 24 hs de su ingreso al hospital).
Se solicitó autopsia anátomo-clínica (parcial, sin sistema nervioso). Los **hallazgos anatomopatologicos cardiológicos macroscópicos** de la autopsia (**Figuras 1 a 7**) son:
La aurícula derecha tiene un diámetro mayor de 2.6 cm. A nivel del **tabique interauricular** se observa un orificio de bordes definidos, de 0.9 cm de diámetro, que comunica ambas cavidades auriculares.

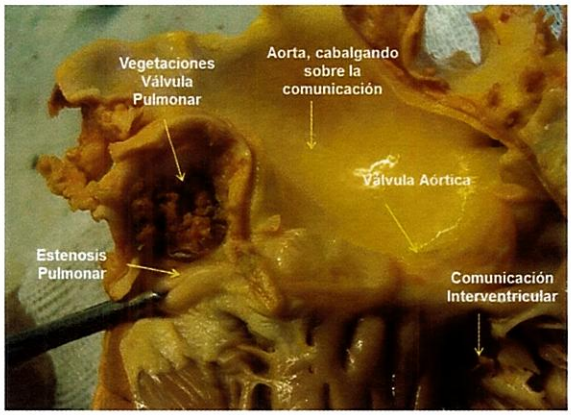


FIGURA 5.

La **válvula tricúspide** presenta tres valvas, con múltiples formaciones **vegetantes,** irregulares, de 0.5 a 0.7 cm de diámetro, amarronadas, friables y fuertemente adheridas a las válvulas. Las paredes del **ventrículo derecho** se observan con marcado engrosamiento (1.5 cm de espesor) y tortuosidad de los músculos papilares.
El **anillo de la válvula pulmonar** se muestra estrecho, con un diámetro aproximado de 1cm. Las **válvulas sigmoideas pulmonares** se observan alteradas y destruidas por múl-

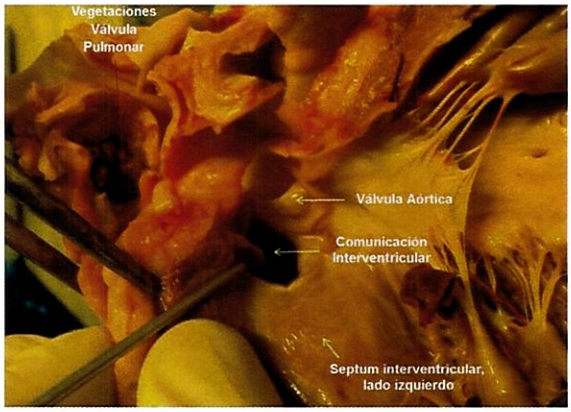


FIGURA 6.

tiples formaciones **vegetantes,** friables pardo-amarronadas fuertemente adheridas que comprometen la pared de la arteria pulmonar.
El espesor del **tabique interventricular** a nivel del ápex es de 1.4 cm. En su porción membranosa presenta un orificio de bordes lisos, de 2 cm de diámetro que comunica ambos ventrículos.
La aurícula izquierda no presenta características macroscópicas a destacar. El diámetro de la **válvula mitral** alcanza

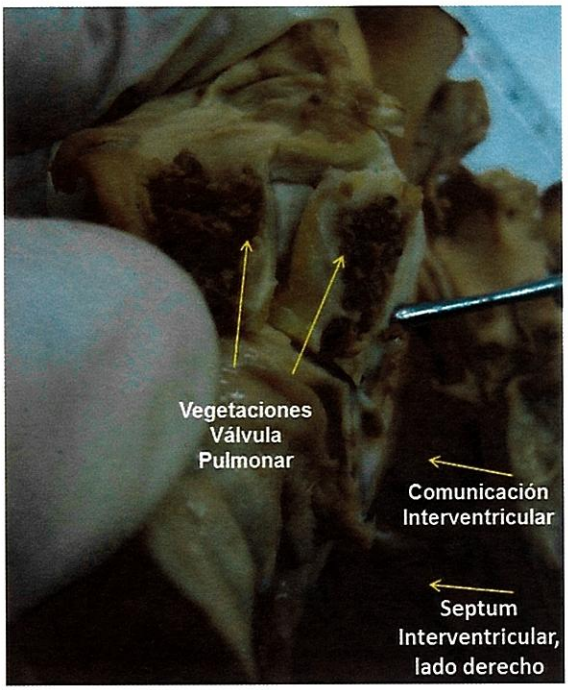


FIGURA 7A.

aproximadamente 2 cm. La pared del ventrículo izquierdo tiene 1 cm de espesor. La cavidad presenta coágulos que se desprenden con facilidad. La **válvula aórtica** inmediatamente **por encima de la comunicación interventricular** presenta un diámetro mayor de 3.5 cm.

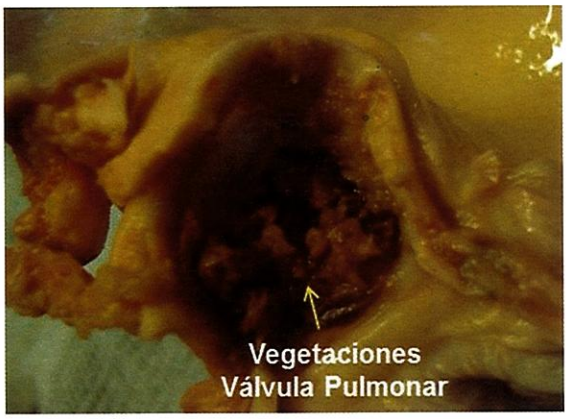


FIGURA 7B.

Los diagnósticos finales, posterior al ateneo anátomo-clínico, fueron: **Causa Directa de Muerte**: Falla orgánica múltiple por shock séptico. **Causa Indirecta de Muerte**: Endocarditis infecciosa de válvula tricúspide y pulmonar, a cocos GRAM positivo con émbolos sépticos e infartos multi-viscerales (pulmón, riñón, bazo, hígado). **Causa Básica de Muerte**: Pentalogía de Fallot. **Causas Contribuyentes**: Foco séptico dentario.

Las cardiopatías congénitas afectan aproximadamente a 1 de cada 100 nacidos vivos. La Tetralogía de Fallot es una de las más frecuentes con una incidencia de 0.1/1000 nacidos vivos[1]. Se caracteriza por la presencia de comunicación interventricular, estenosis infundibular pulmonar, dextroposición de la aorta de manera que cabalga sobre el septum ventricular e hipertrofia ventricular derecha[2]. Puede presentar asociaciones con otras malformaciones cardiovasculares y sistémicas. Cuando se agrega una quinta anomalía cardíaca estructural se denomina Pentalogía de Fallot. La anomalía más comúnmente asociada es una comunicación interauricular (35%)[3,4].

Sin intervención quirúrgica la sobrevida, según estudios epidemiológicos y datos de necropsias, es excepcional más allá de la tercera década (2%). Con cirugía correctiva, la supervivencia a los 40 años es >90%[5]. La mortalidad tardía se relaciona con re-operaciones, arritmias, endocarditis bacteriana o insuficiencia cardíaca congestiva[4].

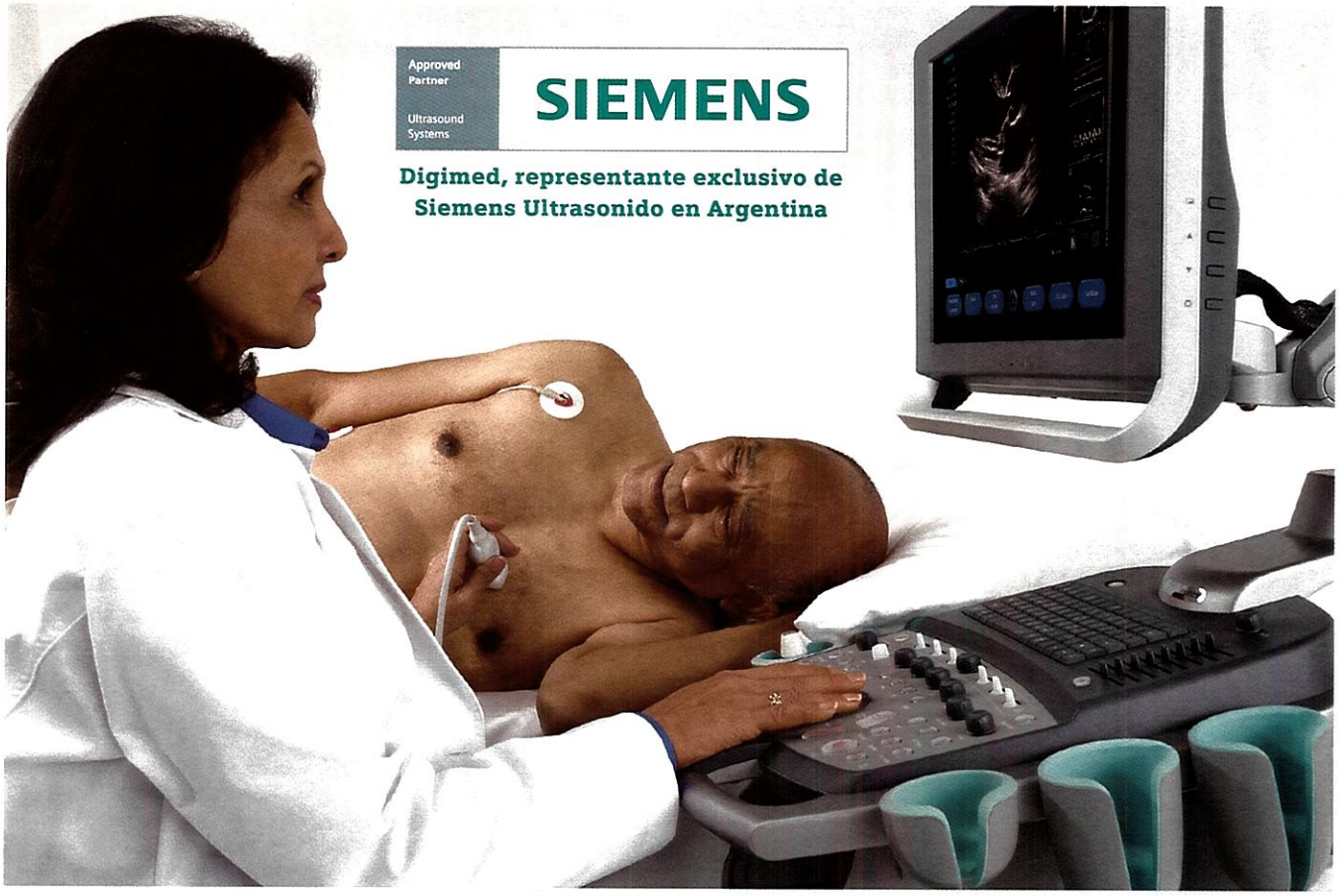
Se enfatiza la necesidad de optimizar las acciones de salud en este tipo de patologías con registros compartidos y controles clínicos sistematizados [6].

BIBLIOGRAFÍA

1. González LJA, Cadavid AM, Aguilera D, Cazzaniga M, Update article for continuous education. Tetralogy of Fallot. Rev Colomb Cardiol **2008**; 15 (3): 139-47.
2. Clemades Méndez AM, Quesada T, González Ojeda G. Pentalogía de Fallot. Presentación de un paciente. CorSalud **2009;** 1 (2).
3. Sousa P, Santos W, Marques N, et al. A 72-year-old woman with an uncorrected tetralogy of Fallot presenting with possible pulmonary endocarditis: a case report. J Medical Case Rep **2013**, 7: 150.
4. Silversides CK, Kiess M, Beauchesne L, et al. Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: Outflow tract obstruction, coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot, Ebstein anomaly and Marfan's syndrome. Canadian Cardiovascular Society **2009**. Can J Cardiol. **2010**; 26 (3): e80-97.
5. Wei D, Bao H, Liu XY, et al. GATA5 loss-of-function mutations underlie tetralogy of fallot. Int J Med Sci **2013**; 10 (1): 34-42.
6. Berman SG, Baselga P, Parnas FA, et al. Evolución de pacientes con tetralogía de Fallot. Hospital del Niño Jesús de San Miguel de Tucumán. Análisis de la base de datos. Rev Fed Arg Cardiol **2007**; 36 (3): 162-70.

DIGIMED

21 AÑOS AL SERVICIO
DE LOS CARDIÓLOGOS ARGENTINOS




Acuson SC2000


Acuson S1000


Acuson X700


Acuson X300 PE


Acuson P300

DIGIMED

Consulte nuestro catálogo en
www.digimed.com.ar

Digimed Ultrasonido

@DigimedEco

Digimed Ultrasonido

SEDE CENTRAL
Guevara 1230 (C1427BSF)
Ciudad de Buenos Aires
Tel.: (011) 4555-3322
ventas@digimed.com.ar

SEDE CÓRDOBA
Ob. Salguero 719 10°B
Córdoba
Tel.: (0351) 460-3330

SEDE ROSARIO
Mendoza 2852
Rosario, Santa Fé
Tel.: (0341) 436-1141

Horario de atención: Lunes a Viernes de 9 a 18:30.

Todos los productos son marca registrada de sus respectivos fabricantes. Las característica pueden ser modificadas sin previo aviso. Las imágenes son sólo de carácter ilustrativo.

Manteca Light untable

60% menos calorías y grasa

Fuente de Vitaminas A y E



90% menos de colesterol que una manteca tradicional.

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

LAS SERENISIMA la verdad láctea

XELEVIA® 25 - 50 – 100. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. Sitagliptina 25 - 50 - 100 mg. COMPOSICION: Cada comprimido recubierto de XELEVIA® 25 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 25 mg; Celulosa Microcristalina 30,94 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 30,94 mg; Croscarmellosa sódica 2,00 mg; Estearato de Magnesio 1,00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 3,00 mg; Alcohol Polivinílico 1,60 mg; Dióxido de Titanio 0,966 mg; Polietilenglicol 3350 0,808 mg; Talco 0,595 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,023 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,008 mg. Cada comprimido recubierto de XELEVIA® 50 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 50 mg; Celulosa Microcristalina 61,88 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 61,88 mg; Croscarmellosa sódica 4,00 mg; Estearato de Magnesio 2,00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 6,00 mg; Alcohol Polivinílico 3,20 mg; Dióxido de Titanio 1,931 mg; Polietilenglicol 3350 1,616 mg; Talco 1,184 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,061 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,007 mg. Cada comprimido recubierto de XELEVIA® 100 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 100 mg; Celulosa Microcristalina 123,8 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 123,8 mg; Croscarmellosa sódica 8,00 mg; Estearato de Magnesio 4,00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 12,00 mg; Alcohol Polivinílico 6,40 mg; Dióxido de Titanio 3,45 mg; Polietilenglicol 3350 3,232 mg; Talco 2,368 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,491 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,059 mg. INDICACIONES: Monoterapia: XELEVIA® está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Combinación con metformina: XELEVIA® también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina cuando la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionan un control glucémico adecuado. Combinación con sulfonilurea: XELEVIA® también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con sulfonilurea cuando la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionan un control glucémico adecuado. Combinación con un agonista PPARγ: XELEVIA® también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con agonista PPARγ (por ejemplo, las tiazolidinedionas) cuando la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionan un control glucémico adecuado. Combinación con metformina y sulfonilurea: XELEVIA® también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina y sulfonilurea cuando la terapia dual con estos agentes, más la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado. Combinación con metformina y un agonista PPARγ: XELEVIA® está indicado en combinación con un agonista PPARγ y metformina cuando el uso de agonista PPARγ es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos agentes, no proporcionen un control glucémico adecuado. Combinación con insulina: XELEVIA® está además indicado como terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: La dosis recomendada de XELEVIA® es de 100 mg una vez por día como monoterapia o como tratamiento en combinación con metformina, sulfonilurea, o un agonista del PPARγ (por ejemplo, tiazolidinediona), o metformina más sulfonilurea. XELEVIA® se puede administrar con las comidas o alejado de ellas. Cuando XELEVIA® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. (Ver precauciones, Hipoglucemia en combinación con una sulfonilurea o con insulina). Pacientes con insuficiencia renal: Para pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina [ClCr] ≥ 50 ml/min, lo cual aproximadamente se corresponde con niveles de creatinina sérica ≤ 1,7 mg/dl en hombres y ≤ 1,5 mg/dl en mujeres), no es necesario realizar ajustes en la posología de XELEVIA®. Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr ≥ 30 a < 50 ml/min, lo cual aproximadamente se corresponde con niveles de creatinina sérica de > 1,7 a ≤ 3,0 mg/dl en hombres y > 1,5 a ≤ 2,5 mg/dl en mujeres), la dosis de XELEVIA® es 50 mg una vez por día. Para los pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 30 ml/min, lo cual aproximadamente se corresponde con niveles de creatinina en suero > 3,0 mg/dl en hombres y > 2,5 mg/dl en mujeres) o con enfermedad renal que exige hemodiálisis, la dosis de XELEVIA® es de 25 mg una vez por día. XELEVIA® se puede administrar independientemente de la programación de la hemodiálisis. Debido a que hay que realizar un ajuste de la dosis basado en la función renal, se debe controlar la función renal antes de iniciar la terapia con XELEVIA® y periódicamente a partir de dicho momento. CONTRAINDICACIONES: XELEVIA® está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes del producto. PRECAUCIONES: Generales: XELEVIA® no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis: en experiencias post marketing hubo reportes, en pacientes tratados con sitagliptina, de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica y necrosante (ver Reacciones Adversas, experiencias post marketing). Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la droga. Los pacientes deberían ser informados de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. La resolución de la pancreatitis fue observada después de la discontinuación de la sitagliptina. Si se sospecha de pancreatitis, XELEVIA® y otros medicamentos sospechosos deberían discontinuarse. Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal: XELEVIA® se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones plasmáticas de XELEVIA® similares a aquellas de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que requieran hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACION - Pacientes con Insuficiencia Renal). Hipoglucemia en combinación con sulfonilurea o con insulina: En estudios clínicos con XELEVIA® como monoterapia o con XELEVIA® como parte de una terapia combinada con agentes que se conoce que causan hipoglucemia (por ej. metformina o un agonista PPARγ), las tasas de hipoglucemia informadas con XELEVIA® resultaron similares a las tasas en pacientes que recibían placebo. Como es típico con otros hipoglucemiantes utilizados en combinación con una sulfonilurea o con insulina, cuando XELEVIA® fue utilizado en combinación con una sulfonilurea o con insulina, medicaciones que se conoce que provocan hipoglucemia, la incidencia de hipoglucemia inducida por la sulfonilurea fue mayor a la de placebo (ver EFECTOS COLATERALES). Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de la misma (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION). El uso de XELEVIA® en combinación con insulina no ha sido estudiado adecuadamente. Reacciones de Hipersensibilidad: Ha habido reportes post-comercialización de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con XELEVIA®. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia ni establecer una relación causal con la droga. El comienzo de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros 3 meses posteriores al inicio del tratamiento con XELEVIA®, y algunos de los reportes después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, discontinuar XELEVIA®, evaluar la posibilidad de otras causas e instituir un tratamiento alternativo para la diabetes (ver CONTRAINDICACIONES y EFECTOS ADVERSOS, Experiencia Post-Marketing). Embarazo: Sitagliptina no fue teratogénico ni en ratas a dosis orales máximas de 250 mg/kg, ni en conejos a los cuales se les administró un máximo de 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos, sobre la base de la dosis diaria recomendada en adultos humanos de 100 mg/día). En ratas se observó un leve incremento en la incidencia de malformaciones en las costillas fetales (falta de costillas o costillas hipoplásicas y onduladas) a dosis orales de 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición en seres humanos, sobre la base de la dosis diaria recomendada en adultos de 100 mg/día). En la cría de ratas a las cuales se administraron dosis orales de 1.000 mg/kg/día se observaron leves disminuciones en los pesos corporales promedio de ambos sexos previo al destete, y en aumentos de peso posteriores al destete en machos. Sin embargo, los estudios de reproducción animal no siempre resultaron predictores de la respuesta en seres humanos. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce la seguridad de XELEVIA® en mujeres embarazadas. Tal como sucede con otros agentes hipoglucemiantes orales, el uso de XELEVIA® no se recomienda en el embarazo. Uso durante la lactancia: Sitagliptina es excretado en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si la Sitagliptina se secreta en la leche materna humana. Por lo tanto, XELEVIA® no debe ser utilizado por mujeres en período de lactancia. Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de XELEVIA® en pacientes pediátricos menores a 18 años no se ha establecido. Uso en pacientes en edad avanzada: En estudios clínicos, la seguridad y eficacia de XELEVIA® en personas añosas (≥ 65 años, n=409) resultaron comparables a las observadas en pacientes más jóvenes (< 65 años). No se requieren ajustes de la posología en base a la edad. Los pacientes de edad avanzada cuentan con una mayor probabilidad de presentar insuficiencia renal. Tal como sucede con los demás pacientes, se pueden exigir ajustes en la posología en presencia de insuficiencia renal significativa (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION, Pacientes con Insuficiencia Renal). Interacciones Medicamentosas: En los estudios de interacciones medicamentosas realizados, Sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina, y los anticonceptivos orales. Sobre la base de estos datos, Sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP3A4, 2C8, ni 2C9. Sobre la base de los datos in vitro, tampoco se prevé que Sitagliptina inhiba a CYP2D6, 1A2, 2C19 ni 2B6, ni induzca a la CYP3A4. La administración concomitante de dosis múltiples de metformina administrada dos veces al día con sitagliptina no alteró de manera significante la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2. Se han conducido análisis farmacocinéticos en pacientes con diabetes tipo 2. Las medicaciones concomitantes no tuvieron un efecto clinicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina. Las medicaciones evaluadas fueron aquellas comúnmente administradas a los pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo agentes hipocolesterolémicos (por ej. estatinas, fibratos, zetimibe), agentes antiplaquetarios (por ej. clopidogrel), antihipertensivos (por ej. inhibidores de la ECA, bloqueantes de la angiotensina, bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos, bloqueantes cálcicos, hidroclorotiazida) analgésicos y anti-inflamatorios no esteroides (por ej. naproxeno, diclofenac, celecoxib), antidepresivos (por ej. bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (por ej. cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ej. omeprazol, lansoprozol) y medicaciones para la disfunción eréctil (por ej. sildenafil). Con la coadministración de Sitagliptina se registró un leve incremento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y en la concentración máxima promedio de la droga (Cmax, 18%) de digoxina. Tales incrementos no se consideraron con probabilidad de ser clinicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben ser controlados en forma apropiada. No se recomienda realizar ningún ajuste ni en la posología de la digoxina ni de XELEVIA®. El AUC y la Cmax de Sitagliptina se vieron incrementados aproximadamente 29% y 68%,respectivamente, en sujetos con la coadministración de una dosis oral única de 100 mg de XELEVIA® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un inhibidor potente de la p-glicoproteina. Los cambios observados en la farmacocinética de Sitagliptina no se consideran clínicamente significativos. Cuando se coadministra XELEVIA® con ciclosporina u otros inhibidores de la p-glicoproteina (por ejemplo, ketoconazol) no se recomienda realizar ningún ajuste en la posología de XELEVIA®. REACCIONES ADVERSAS: XELEVIA® resultó generalmente bien tolerado en estudios clínicos controlados tanto como monoterapia como en terapia de combinación, con una incidencia global de reacciones adversas similar a la informada con placebo. La discontinuación del tratamiento por reacciones adversas clínicas también resultó similar a la de placebo. En cuatro estudios controlados por placebo, tres de 24 semanas de duración y uno de 18 semanas de duración, se trató con 100 mg diarios de XELEVIA® a 1.082 pacientes y con placebo a 778 pacientes (dos de dichos estudios también incluyeron a 456 pacientes tratados con XELEVIA® a 200 mg diarios, dos veces la dosis diaria recomendada). No se informó de ninguna reacción adversa relacionada con la droga con una incidencia ≥ 1% en pacientes que recibieron XELEVIA® 100 mg. En un análisis de un pool predeterminado de datos de los estudios mencionados anteriormente, la incidencia general de experiencias adversas de hipoglucemia en pacientes tratados con XELEVIA® 100 mg fue similar a la de placebo (1,2% vs. 0,9%). Las experiencias adversas de hipoglucemia se basaron en todos los reportes de hipoglucemia; no se requirió una medición concomitante de glucosa. La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales seleccionadas en pacientes tratados con XELEVIA® o placebo fueron: dolor abdominal (XELEVIA® 2,3%; placebo, 2,1%), náuseas (1,4%; 0,6%), vómitos (0,8%; 0.9%) y diarrea (3,0%; 2,3%). En todos los estudios, la reacción adversa de hipoglucemia se basó en los reportes de hipoglucemia sintomática, la medición de glucemia en simultáneo no fue requerida. Adición de sitagliptina a una combinación con sulfonilurea: En un estudio de 24 semanas controlado con placebo, el tratamiento combinado de sitagliptina 100 mg /día y gli-mepirida o con glimepirida y metformina (XELEVIA®, n=222; placebo, n=219), la reacción adversa relacionada con la droga reportada en > 1% de los pacientes tratados con XELEVIA® y más común que en los pacientes tratados con placebo fue hipoglucemia (XELEVIA®: 9.5%; placebo: 0.9%). Adición de sitagliptina a una combinación con Metformina y un agonista PPARγ: En un estudio placebo control de XELEVIA® 100 mg en combinación con metformina y rosiglitazona (XELEVIA® n=170; placebo n=92) las reacciones adversas relacionadas con la droga reportadas a través del primer período de tiempo 18 semanas en > 1% de los pacientes tratados con XELEVIA® y más comunes que en los pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (XELEVIA® 2.4%, placebo 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1 %), náusea (1.2%, 1.1 %), hipoglucemia (1.2%, 0.0%) y vómitos (1.2%, 0.0%). Durante las 54 semanas, las reacciones adversas relacionadas con la droga reportadas en > 1% de los pacientes tratados con XELEVIA® y más comunes que en los pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (XELEVIA® 2.4%, placebo 0.0%), infección del tracto respiratorio alto (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1 %), tos (1.2%, 0.0%), infección dérmica fúngica (1.2%, 0.0 %), edema periférico (1.2%, 0.0%) y vómitos (1.2%, 0.0%). Combinación con Metformina desde el Inicio: En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo, el tratamiento combinado de sitagliptina 100 mg con metformina a 1000 ó 2000 mg por día (administradas como sitagliptina 50 mg/metformina 500 mg ó 1000 mg dos veces por día), las reacciones adversas relacionadas con la droga reportadas en > 1% de los pacientes tratados con sitagliptina más metformina (n=372) y más comunes que en los pacientes tratados solo con metformina (n=364) fueron: diarrea (sitagliptina más metformina: 3.5%; metformina: 3,3%), dispepsia (1.3%; 1.1%), flatulencia (1.3%; 0.5%); vómitos (1.1%; 0.3%) y cefalea (1.3%; 1.1%). La incidencia de hipoglucemia fue de 1.1% en pacientes con la combinación de sitagliptina más metformina y de 0.5% en pacientes con metformina como monoterapia. Combinación con PPARγ desde el Inicio: En un estudio de 24 semanas controlado con placebo, el tratamiento combinado de sitagliptina 100 mg /día y piogli-tazona a 30 mg por día, la única reacción adversa relacionada con la droga reportada en > 1% de los pacientes tratados con sitagliptina más pioglitazona (n=261) y más comunes que en los pacientes tratados con pioglitazona sola (n=259) fue descenso de la glucosa en sangre (asintomática) (XELEVIA® más pioglitazona: 1.1%; pioglitazona: 0.0%). La incidencia de hipoglucemia (sintomática) fue 0.4% en pacientes tratados con XELEVIA® y pioglitazona y 0.8% en pacientes tratados con pioglitazona. Adición de sitagliptina a una combinación con insulina: En un estudio de 24 semanas controlado con placebo, el tratamiento combinado de sitagliptina 100 mg con insulina (con o sin metformina), las reacciones adversas relacionadas con la droga reportadas en > 1% de los pacientes tratados con XELEVIA® (n=322) y más comunes que en los pacientes tratados solo con placebo (n=364) fueron: hipoglucemia (XELEVIA® 9.6%, placebo 5.3%), gripe (1.2%, 0.3%) y dolor de cabeza (1.2%, 0.0%). Pancreatitis: en un conjunto de análisis de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyeron datos de 10246 pacientes randomizados que recibieron sitagliptina 100 mg por día (n=5429) o su correspondiente control (activo o placebo) (n=4817), la incidencia de pancreatitis aguda fue 0.1 por 100 paciente-años en cada grupo (4 pacientes con evento en 4708 pacientes años para el grupo de sitagliptina y un evento en 3942 paciente-años para grupo control) (Ver precauciones, pancreatitis). No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en el ECG (incluyendo en el intervalo QTc) en pacientes tratados con XELEVIA®. Experiencia post-comercialización: Se han identificado las siguientes experiencias adversas adicionales durante el uso post-comercialización de XELEVIA®. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la droga. • Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES, Reacciones de Hipersensibilidad); pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica y necrosante (Ver precauciones, pancreatitis), empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (en algunos casos requiriendo diálisis) infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, constipación, vómito, dolor de cabeza. Hallazgos en las pruebas de laboratorio: La incidencia de experiencias adversas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con XELEVIA® 100 mg comparado con las de los pacientes tratadas con placebo. Se observó un leve incremento en los recuentos leucocitarios (aproximadamente de 200 glóbulos/microlitro de diferencia respecto a placebo; nivel basal de leucocitos aproximado de 6.600 glóbulos/microlitro) debido a un incremento en los neutrófilos. Tal observación se registró en la mayoría de los estudios, aunque no en todos. Tales cambios en los parámetros de laboratorio no se consideraron de relevancia clínica. PRESENTACIONES: XELEVIA® 25, 50 y 100 mg se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos. CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: Conservar a temperatura por debajo de los 30°C. Mantener el envase cerrado, protegido de la luz y la humedad. Gador. Al Cuidado de la Vida. Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar. Importado por: Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc. Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul, Farmacéutico. Distribuido y comercializado por: GADOR S.A. Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 56.597, Fecha última revisión ANMAT: 17 Enero 2012, Disposición N° 0318. WPC-JAN-T-092010.

XELEVIA® MET 50/500 – 50/850 – 50/1000. Comprimidos Recubiertos. Venta bajo receta. Sitagliptina / Metformina Clorhidrato 50/500 - 50/850 - 50/1000 mg/mg. COMPOSICION: Cada comprimido recubierto de XELEVIA® MET 50/500 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 500 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, 59,30 mg; Polivinilpirrolidona, 48,23 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 13,78 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 3,445 mg; OPADRY II Rosa (85F94203), 17,23 mg. Cada comprimido recubierto de XELEVIA® MET 50/850 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 850 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, 96,64 mg; Polivinilpirrolidona, 78,19 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 22,34 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 5,590 mg; OPADRY II Rosa (85F94182), 27,93 mg. Cada comprimido recubierto de XELEVIA® MET 50/1000 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 1000 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, 112,3 mg; Polivinilpirrolidona, 91,0 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 26,00 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 6,500 mg; OPADRY II Rojo (85F15464); 32,50 mg. (Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 3350, Talco, Óxido de Hierro Rojo, Óxido de Hierro Negro). INDICACIONES: Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2: XELEVIA® MET está indicado como terapia inicial para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes. XELEVIA® MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina. XELEVIA® MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina y una sulfonilurea. XELEVIA® MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista PPARγ (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina y un agonista PPARγ. XELEVIA® MET también está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: XELEVIA® MET La dosis del tratamiento antihiperglucémico con XELEVIA® MET debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina. XELEVIA® MET debe ser administrado generalmente, dos veces por día con las comidas, aumentando la dosis gradualmente, para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina. Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia: En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual de XELEVIA® MET consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente. Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina: En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, XELEVIA® MET debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando. Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina junto con una sulfonilurea: La dosis de XELEVIA® MET consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando XELEVIA® MET se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia. Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina y un agonista PPARγ: La dosis de XELEVIA® MET consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina: La dosis de XELEVIA® MET consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando XELEVIA® MET se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.Para las diferentes dosis de metformina, XELEVIA® MET está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina clorhidrato o junto con 1.000 mg de metformina clorhidrato. Todos los pacientes deben continuar con su dieta con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta restringida en energía. Pacientes con insuficiencia renal: No debe usarse XELEVIA® MET en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min). Pacientes con insuficiencia hepática: No debe usarse XELEVIA® MET en pacientes con insuficiencia hepática. Pacientes de edad avanzada: Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, XELEVIA® MET debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de sitagliptina en pacientes > 75 años, por lo que se recomienda precaución. Población pediátrica: XELEVIA® MET no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia en esta población. CONTRAINDICACIONES: XELEVIA® MET está contraindicado en pacientes con: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético; Insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min); Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como: Deshidratación, Infección grave, Shock, Administración intravascular de agentes de contraste yodados; Enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como: Insuficiencia cardíaca o respiratoria, Infarto de miocardio reciente, Shock; Insuficiencia hepática; Intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo; Lactancia. PRECAUCIONES: XELEVIA® MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis: En experiencias post comercialización hubo reportes, en pacientes tratados con sitagliptina, de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica y necrosante (ver REACCIONES ADVERSAS, experiencias post comercialización). Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la droga. Los pacientes deberían ser informados de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. La resolución de la pancreatitis fue observada después de la discontinuación de la sitagliptina. Si se sospecha de pancreatitis XELEVIA® MET y otros medicamentos sospechosos deberían discontinuarse. Monitoreo de la función renal: Metformina y sitagliptina son conocidos por ser excretados sustancialmente por la vía renal. El riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica se incrementa con el grado de deterioro de la función renal. Por ello, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior del nivel normal para la edad no deben recibir XELEVIA® MET. En pacientes de edad avanzada, XELEVIA® MET se debe titular cuidadosamente para establecer la dosis mínima para un efecto glucémico adecuado, ya que el envejecimiento puede encontrarse asociado con una reducción en la función renal. En pacientes gerontes, particularmente en aquéllos de 80 años de edad o mayores, la función renal se debe controlar en forma regular. Antes de comenzar el tratamiento con XELEVIA® MET y, de allí en adelante, al menos anualmente, se debe evaluar la función renal y verificar como normal. En pacientes en quienes se prevea el desarrollo de una disfunción renal, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia y discontinuar XELEVIA® MET si se presentan evidencias de deterioro renal. Hipoglucemia en combinación con sulfonilurea o con insulina: Como es típico con otros agentes hipoglucemiantes usados en combinación con sulfonilurea o insulina, cuando la sitagliptina es usada en combinación con metformina y sulfonilurea o insulina, medicaciones que se conoce que causan hipoglucemia, la incidencia de la inducción de la hipoglucemia causada por la sulfonilurea o la insulina, se vio incrementada en mayor proporción en comparación a la combinación de placebo con metformina y sulfonilurea o insulina (ver REACCIONES ADVERSAS). Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado al efecto inductor de la sulfonilurea o al efecto inductor de la insulina, una dosis más baja de sulfonilurea o insulina debe ser considerada (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION). Sitagliptina. Uso en combinación con sulfonilureas o con insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y como parte de un tratamiento en combinación con metformina o pioglitazona, las tasas de hipoglucemia informadas con sitagliptina fueron similares a las tasas observadas en pacientes que recibían placebo. Como es típico con otros agentes hipoglucémicos usados en combinación con sulfonilurea o insulina, cuando la sitagliptina fue usada en combinación con sulfonilurea, una medicación que se conoce que causa hipoglucemia, la incidencia de la hipoglucemia inducida por la sulfonilurea o la insulina fue mayor que con la de placebo. Por lo tanto para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado al efecto inductor de la sulfonilurea o al efecto inductor de la insulina, una dosis más baja de sulfonilurea debe ser considerada (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION). Reacciones de Hipersensibilidad: Ha habido reportes post-comercialización de reacciones severas de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de XELEVIA® MET. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar con precisión la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la droga. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros tres meses de comenzar el tratamiento con sitagliptina, sucediendo algunos de los casos después de la primera dosis. De sospecharse una reacción de hipersensiblidad, discontinuar XELEVIA® MET evaluar la posibilidad de otras causas e instituir un tratamiento alternativo para la diabetes (ver CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS, Experiencia Post-comercialización). Acidosis láctica: Clorhidrato de metformina: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria que puede tener lugar debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con XELEVIA® MET (sitagliptina/ metformina clorhidrato). Cuando se produce es mortal en aproximadamente 50% de los casos. También se puede producir acidosis láctica en asociación con diferentes condiciones fisiopatológicas, inclusive diabetes mellitus, y toda vez que exista una hipoperfusión e hipoxemia tisular significativa. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (> 5 mmol/l), pH sanguíneo disminuido, trastornos de electrolitos con un anión gap incrementado, y una relación lactato/piruvato aumentada. Cuando la metformina participa como causa de la acidosis láctica, generalmente se hallan niveles plasmáticos de metformina > 5 µg/ml. La incidencia informada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0,03 casos por cada 1.000 años paciente, con aproximadamente 0,015 casos fatales por cada 1.000 años paciente). En más de 20.000 años paciente de exposición a metformina en ensayos clínicos, no hubo ningún informe de acidosis láctica. Los casos que se informaron se produjeron principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluidos aquellos tanto con enfermedad renal intrínseca como con hipoperfusión renal, a menudo en un entorno de problemas médicos/ quirúrgicos concomitantes múltiples y medicamentos concomitantes múltiples. Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que requieran manejo farmacológico, en particular aquéllos con insuficiencia cardiaca congestiva aguda o inestable con riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, se encuentran ante un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica se incrementa con el grado de disfunción renal y con la edad del paciente. En los pacientes que reciban metformina el riesgo de acidosis láctica se puede por lo tanto disminuir en forma significativa a través de un monitoreo regular de la función renal, y a través del uso de la dosis efectiva mínima del fármaco. En particular, el tratamiento de las personas de edad avanzada se debe acompañar con un monitoreo cuidadoso de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes de 80 años de edad o mayores salvo que la medición del clearance de creatinina demuestre que la función renal no se encuentra reducida, ya que dichos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, el tratamiento con metformina se debe suspender de inmediato ante la presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Dado que todo deterioro de la función hepática puede limitar en forma significativa la capacidad para eliminar lactato, generalmente debe evitarse el uso de metformina en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de patologías hepáticas. Se debe prevenir a los pacientes respecto a un consumo de alcohol excesivo, ya sea agudo o crónico, mientras reciban metformina, ya que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo de lactato. Además, se debe discontinuar la metformina temporariamente antes de cualquier estudio de radiocontraste intravascular y durante cualquier

procedimiento quirúrgico. El comienzo de la acidosis láctica generalmente es sutil, y se encuentra acompañado únicamente por síntomas no específicos tales como malestar, mialgias, distrés respiratorio, aumento de la somnolencia, y distrés abdominal no específico. Con una acidosis más marcada se pueden encontrar asociados eventos de hipotermia, hipotensión, y bradiarritmias resistentes. El paciente y su médico deben ser conscientes de la importancia posible de tales síntomas. El paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si se produjeran. La administración de metformina se debe suspender hasta que se aclare la situación. Puede resultar útil la obtención de los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en sangre y, si estuviera indicado, el pH sanguíneo, los niveles de lactato y hasta los niveles de metformina en sangre. Una vez estabilizado el paciente en cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales comunes durante el inicio del tratamiento se encuentren relacionados con el fármaco. Un suceso tardío de síntomas gastrointestinales se podría deber a acidosis láctica o a otra enfermedad seria. La presentación de niveles de lactato en plasma venosa en ayunas por encima del rango superior del nivel normal pero inferiores a 5 mmol/l en pacientes que reciban metformina no necesariamente indican una acidosis láctica próxima y podrían hallar su explicación en otros mecanismos como ser una diabetes controlada deficientemente, obesidad, actividad física enérgica, o problemas técnicos en el manipuleo de la muestra. Se debe sospechar de acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que carezca de evidencias de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia). La acidosis láctica es una emergencia médica que debe tratarse en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que reciba metformina, se debe discontinuar de inmediato el medicamento e instaurar de inmediato medidas de soporte generales. Dado que el clorhidrato de metformina es dializable (con un clearance de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones de hemodinamia), se recomienda una inmediata hemodiálisis para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Tal manejo a menudo resulta en la pronta reversión de los síntomas y en la recuperación del paciente (ver CONTRAINDICACIONES). Hipoglucemia: En condiciones de uso habituales, no se observa hipoglucemia en pacientes que reciban metformina, pero puede ocurrir ante deficiente incorporación de calorías, ante actividad física extenuante no compensada con suplementación calórica, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de los niveles de glucosa (como sulfonilureas e insulina) o alcohol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o deteriorados, y aquéllos con insuficiencia adrenal o pituitaria o intoxicados con alcohol son particularmente susceptibles al efecto hipoglucemiante. La hipoglucemia puede ser de difícil reconocimiento en pacientes de edad avanzada y en personas bajo tratamiento con drogas bloqueantes β-adrenérgicas. Uso de medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal o la eliminación de metformina: Aquellas medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal, resultar en un cambio hemodinámico significativo o interferir en la eliminación de metformina, como ser los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Clorhidrato de metformina), se deben utilizar con precaución. Estudios radiológicos que impliquen el uso de medios de contraste intravasculares a base de iodo (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía, y tomografía computada (TC) con materiales de contraste intravascular): Los estudios intravasculares con medios de contraste a base de iodo pueden conducir a la alteración aguda de la función renal y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que reciban metformina (ver CONTRAINDICACIONES). Por lo tanto, en pacientes para quienes se programe cualquiera de dichos estudios, la administración de XELEVIA® MET se debe discontinuar temporariamente en ocasión del estudio o con antelación a éste, suspender durante las 48 horas subsiguientes, y volver a instituir únicamente una vez reevaluada y normalizada la función renal. Estados de hipoxia: Los colapsos cardiovasculares (shocks) por cualquier motivo, la insuficiencia cardiaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han estado asociadas con acidosis láctica y pueden provocar asimismo azotemia prerrenal. Cuando se produzcan tales eventos en pacientes bajo tratamiento con XELEVIA® MET, el medicamento se debe discontinuar de inmediato. Procedimientos quirúrgicos: El uso de XELEVIA® MET debe suspenderse temporariamente ante cualquier intervención quirúrgica (salvo por procedimientos de cirugía menores no asociados con una ingesta restringida de alimentos o de líquidos) y no se debe volver a instituir sino hasta que la ingesta oral del paciente se haya reanudado y la función renal se haya evaluado como normal. Consumo de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia los efectos de metformina sobre el metabolismo del lactato. Se debe advertir a los pacientes, por lo tanto, que mientras reciban XELEVIA® MET se abstengan de consumir alcohol en forma excesiva, ya sea en forma aguda o crónica. Función hepática deteriorada: Dado que contar con una función hepática deteriorada se asoció a algunos casos de acidosis láctica, se debe evitar la administración de XELEVIA® MET en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de patologías hepáticas. Niveles de vitamina B12: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó en aproximadamente 7% de los pacientes, una disminución a niveles subnormales en las concentraciones de vitamina B12 previamente normales, sin manifestaciones clínicas. Tales disminuciones, debidas posiblemente a una interferencia con la absorción de la vitamina B12 de parte del complejo factor intrínseco de la B12 se vieron, no obstante, rara vez asociadas con anemia y parecen resultar rápidamente reversibles con la discontinuación de metformina o con suplementación con vitamina B12. En pacientes bajo tratamiento con XELEVIA® MET se recomienda la medición de los parámetros hematológicos en forma anual, e investigar y manejar en forma apropiada cualquier anomalía evidente. Ciertos individuos (aquéllos con ingesta o absorción inadecuada de vitamina B12 o calcio) parecen encontrarse predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B12. En tales pacientes puede resultar útil realizar mediciones de rutina del nivel de vitamina B12 en suero a intervalos de dos a tres años. Cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada: Todo paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada bajo tratamiento con XELEVIA® MET que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedades clínicas (especialmente enfermedades difusas y definidas deficientemente) debe ser evaluado de inmediato en busca de evidencias de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos en suero y cetonas, glucosa en sangre y, si estuviera indicado, niveles de pH sanguíneo, lactato, piruvato y metformina. Si se produjera acidosis de cualquiera de las dos formas, XELEVIA® MET debe ser suspendido de inmediato y se deben iniciar otras medidas correctivas apropiadas. Pérdida de control del nivel de glucosa en sangre: Cuando un paciente estabilizado bajo tratamiento con cualquier régimen diabético sea expuesto a estrés como ser fiebre, trauma, infección, o cirugía, se puede producir una pérdida temporaria del control glucémico. En tales ocasiones puede resultar necesario suspender XELEVIA® MET y administrar insulina en forma temporaria. XELEVIA® MET se puede reinstituir después de resuelto el episodio agudo. Embarazo: Categoría B: No existe ningún estudio adecuado y bien controlado llevado a cabo con XELEVIA® MET o sus componentes individuales en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce la seguridad de XELEVIA® MET en mujeres embarazadas. XELEVIA® MET, tal como los demás agentes hipoglucemiantes orales, no está recomendado para su utilización durante el embarazo. Con los productos combinados en XELEVIA® MET no se han realizado estudios en animales para evaluar sus efectos en la reproducción. Los datos siguientes se basan en hallazgos realizados en los estudios llevados a cabo con sitagliptina o metformina individualmente. Sitagliptina: Sitagliptina no resultó teratógena en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg, ni en conejos a los cuales se administraron hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos, sobre la base de la dosis diaria recomendada en seres humanos adultos de 100 mg/día). En ratas se observó un leve incremento en la incidencia de malformaciones en costillas fetales (carencia de costillas, costillas hipoplásicas y onduladas) a dosis orales de 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición en seres humanos sobre la base de la dosis diaria recomendada para seres humanos adultos de 100 mg/día). En la cría de ratas a las cuales se había administrado una dosis oral de 1.000 mg/kg/día se observaron leves disminuciones en el peso corporal promedio previo al destete en ambos sexos y aumentos en el peso corporal con posterioridad al destete en machos. Sin embargo, los estudios de la reproducción en animales no siempre resultan predictores de la respuesta en seres humanos. Clorhidrato de metformina: Metformina no resultó teratógena en ratas y conejos a dosis de hasta 600 mg/kg/día. Ello representa una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos de 2.000 mg, sobre la base de comparaciones de la superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera parcial a metformina en la placenta. Sin embargo, los estudios de la reproducción en animales no siempre resultan predictores de la respuesta en seres humanos. Lactancia: No se han llevado a cabo estudios en animales en período de lactancia con los componentes combinados de XELEVIA® MET. En estudios llevados a cabo con los componentes individuales, tanto sitagliptina como metformina fueron segregados en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si sitagliptina es segregada en la leche materna humana. Por lo tanto, XELEVIA® MET no debe ser utilizado por mujeres que amamantan. Uso Pediátrico: No se estableció ni la seguridad ni la efectividad del medicamento en pacientes menores de 18 años. Uso en Personas de Edad Avanzada: Dado que sitagliptina y metformina son segregadas sustancialmente por la vía renal y dado que el envejecimiento puede encontrarse asociado con una menor función renal, XELEVIA® MET debe ser utilizado con precaución a medida que aumenta la edad. Se debe actuar con cuidado al seleccionar la dosis, la cual se debe basar en un monitoreo cuidadoso y regular de la función renal (Ver PRECAUCIONES, Monitoreo de la función renal). Sitagliptina: En estudios clínicos la seguridad y efectividad de sitagliptina en personas añosas (de 65 años de edad o mayores) resultaron comparables a las de pacientes más jóvenes (de menos de 65 años). Clorhidrato de metformina: Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de edad avanzada como para determinar si responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes, si bien otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes añosos y más jóvenes. Metformina es conocida por ser eliminada sustancialmente por los riñones, y dado que el riesgo de reacciones adversas serias al medicamento es mayor en pacientes con la función renal deteriorada, sólo debe ser utilizada en pacientes con la función renal normal (ver CONTRAINDICACIONES). Interacciones Medicamentosas: Sitagliptina y Clorhidrato de metformina: La co-administración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg b.i.d.) y metformina (1.000 mg b.i.d.) no alteró en forma significativa la farmacocinética ni de sitagliptina ni de metformina en pacientes con diabetes tipo 2. No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas de farmacocinética con XELEVIA® MET. Sin embargo, dichos estudios se llevaron a cabo con los componentes individuales de XELEVIA® MET, sitagliptina y metformina. Sitagliptina: En estudios de interacción medicamentosa, sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina, y anticonceptivos orales. Sobre la base de dichos datos, sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP 3A4, 2C8, ni 2C9. Sobre la base de los datos in vitro, no se prevé que sitagliptina inhiba tampoco las isoformas CYP2D6, 1A2, 2C19, ni 2B6, ni tampoco que induzca a CYP3A4. Se realizaron análisis de la farmacocinética de la población en pacientes con diabetes tipo 2. Las medicaciones concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina. Las medicaciones evaluadas fueron las que se administran comúnmente a pacientes con diabetes tipo 2 incluidos agentes reductores del colesterol (por ejemplo, las estatinas, los fibratos y ezetimibe), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, clopidogrel), antihipertensivos (por ejemplo, inhibidores de la ECA, bloqueantes del receptor angiotensina, betabloqueantes, bloqueadores de los canales cálcicos, e hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroides (por ejemplo, naproxeno, diclofenac, celecoxib), antidepresivos (por ejemplo, bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (por ejemplo, cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, lansoprazole), y medicaciones para la disfunción eréctil (por ejemplo, sildenafil). Se registró un leve incremento en el área bajo la curva (ABC, 11%) y en la concentración máxima promedio del medicamento (C_{max}, 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. Tales incrementos no se consideran con probabilidad de resultar clínicamente significativos. Los pacientes que reciban digoxina deben ser controlados debidamente. El ABC y la C_{max} de sitagliptina se vieron incrementados aproximadamente 29% y 68%, respectivamente, en sujetos con la coadministración de una dosis oral única de 100 mg de JANUVIA ® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un inhibidor comprobadamente potente de la glicoproteína. Los cambios observados en la farmacocinética de sitagliptina no se consideran clínicamente significativos. Clorhidrato de metformina: Gliburida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no resultó en ningún cambio ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de metformina. Se observaron disminuciones en el ABC y la C_{max} de gliburida, pero fueron sumamente variables. La característica de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de gliburida en sangre y los efectos de farmacodinámica tornan incierta la importancia clínica de dicha interacción. Furosemida: Un estudio de interacción medicamentosa metformina-furosemida de dosis única en sujetos sanos demostró que los parámetros de farmacocinética de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. Furosemida incrementó la C_{max} de metformina en plasma y sangre en 22% y el ABC en sangre en 15%, sin que se registrara ningún cambio significativo en el clearance renal de metformina. Cuando se la administró con metformina, la C_{max} y el ABC de furosemida resultaron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se la administró sola, y la vida media terminal disminuyó 32%, sin ningún cambio significativo en el clearance renal de furosemida. No se dispone de ninguna información sobre la interacción de metformina y furosemida cuando se coadministran en forma crónica. Nifedipina: Un estudio de interacciones medicamentosas metformina-nifedipina de dosis única en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipina aumentaba la C_{max} y el ABC de metformina en plasma 20% y 9%, respectivamente, e incrementaba la cantidad excretada en orina. El T_{max} y la vida media no se vieron afectados. Nifedipina parece mejorar la absorción de metformina. Metformina tuvo efectos mínimos sobre nifedipina. Drogas catiónicas: Las drogas catiónicas (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, o vancomicina) eliminadas por secreción tubular renal teóricamente cuentan con el potencial de interacción con metformina al competir por los sistemas de transporte tubular renal comunes. Tal interacción entre metformina y cimetidina oral se observó en voluntarios sanos normales en estudios de interacción medicamentosa metformina-cimetidina tanto de dosis únicas como múltiples, con un incremento de 60% en las concentraciones plasmáticas y de sangre pura máximas de metformina, y un aumento de 40% en el ABC plasmático y de sangre pura de metformina. No hubo ningún cambio en la vida media de eliminación en el estudio de dosis única. Metformina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de cimetidina. Si bien tales interacciones siguen siendo teóricas (salvo para cimetidina), se recomienda un cuidadoso monitoreo de los pacientes y ajustes en la dosis de XELEVIA® MET y/o del medicamento que interfiera en pacientes que reciben medicaciones catiónicas excretadas a través del sistema secretor tubular renal proximal. Otras: Ciertas drogas tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a pérdida del control glucémico. Dichas drogas incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, medicamentos bloqueadores de los canales cálcicos, e isoniazida. Cuando tales drogas se administren a un paciente que reciba XELEVIA® MET, se lo debe observar estrechamente para mantener un control glucémico adecuado. En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propanolol, y de metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas al ser coadministrados en estudios de interacción de dosis únicas. Metformina prácticamente no se une a las proteínas plasmáticas y tiene, por lo tanto, una menor probabilidad de interactuar con fármacos que se unen altamente a las proteínas, como ser salicilatos, sulfonamidas, cloramfenicol, y probenecid, comparado con las sulfonilureas, las cuales se unen en forma extensa a las proteínas séricas. Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo. La administración conjunta de metformina con Ácido Tióctico puede potenciar el efecto hipoglucemiante. REACCIONES ADVERSAS: No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de XELEVIA® MET, pero se ha demostrado la bioequivalencia de XELEVIA® MET con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (Ver FARMACOCINETICA). Terapia de combinación de Sitagliptina y metformina: A continuación se enumeran las reacciones adversas consideradas como relacionadas con el fármaco y comunicadas en exceso respecto al placebo (>0,2 % y diferencia >1 paciente) y en pacientes que recibieron sitagliptina en combinación con metformina en estudios a doble ciego, por término preferido del MedDRA por la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000).

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con Placebo y en la experiencia postcomercialización.

	Frecuencia de la reacción adversa por régimen de tratamiento			
Reacción adversa	**Sitagliptina con metformina [1]**	**Sitagliptina con metformina y una sulfonilurea[2]**	**Sitagliptina con metformina y un agonista PPARγ(rosiglitazona) [3]**	**Sitagliptina con metformina e insulina [4]**
Tiempo de seguimiento	**Semana 24**	**Semana 24**	**Semana 18**	**Semana 24**
Exploraciones complementarias				
Disminución de la glucemia	Poco frecuentes			
Infecciones e infestaciones				
Infección cutánea por hongos			Poco frecuentes†	
Trastornos del sistema inmunológico				
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas	Frecuencia no conocida			
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza			Frecuente	Poco frecuente
Somnolencia	Poco frecuente			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipoglucemia†		Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	Poco frecuentes		Frecuentes	
Náuseas	Frecuentes			
Estreñimiento		Frecuentes		
Dolor abdominal superior	Poco frecuentes			
Vómitos	Frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuentes	Frecuencia no conocida*
Sequedad de boca				Poco frecuentes
Pancreatitis aguda	Frecuencia no conocida			
Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante	Frecuencia no conocida			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Edema periférico			Frecuentes†	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos			Frecuentes†	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Angioedema	Frecuencia no conocida			
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida			
Urticaria	Frecuencia no conocida			
Vasculitis cutánea	Frecuencia no conocida			
Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson	Frecuencia no conocida			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	Frecuencia no conocida			
Mialgia	Frecuencia no conocida			
Dolor en extremidades	Frecuencia no conocida			
Dolor de espalda	Frecuencia no conocida			
Trastornos renales y urinarios				
Función renal alterada	Frecuencia no conocida			
Insuficiencia renal aguda	Frecuencia no conocida			

* En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con metformina o metformina y un agonista PPARγ, las tasas de hipoglucemia comunicadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en los pacientes que tomaban placebo. † Observado en un análisis de 54 semanas. ‡Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post-comercialización. Información adicional sobre los principios activos individuales de la combinación a dosis fijas: Sitagliptina: En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas relacionadas con el fármaco fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos. Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes (> 0,5 % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control). En los ensayos clínicos, se observó un pequeño aumento del recuento de leucocitos (diferencia de aproximadamente 200 células/microlitro en los leucocitos respecto a placebo; nivel basal medio de leucocitos de aproximadamente 6.600 células/microlitro) debido a un aumento de los neutrófilos. Esta observación se detectó en la mayoría de los ensayos clínicos, aunque no en todos. Este cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante. Durante el tratamiento con sitagliptina no se observaron cambios clínicamente significativos en las constantes vitales ni en los ECG (incluido el intervalo QTc). Metformina: La Tabla 2 presenta las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia. Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE.

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas de metformina identificadas de datos de ensayos clínicos y de post-comercialización

Reacción adversa	**Frecuencia**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Acidosis láctica	Muy raras
Déficit de vitamina B_{12}[a]	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	
Gusto metálico	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Síntomas gastrointestinales [b]	Muy frecuentes
Trastornos hepatobiliares	
Trastornos de la función hepática, hepatitis	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Urticaria, eritema, prurito	Muy raras

a El tratamiento a largo plazo con metformina se ha relacionado con una reducción de la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit clínicamente significativo de vitamina B12 (p. ej., anemia megaloblástica). b Los síntomas digestivos como nauseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y falta de apetito se producen generalmente al inicio del tratamiento y, en la mayoría de los casos, se resuelven espontáneamente. Metformina liberación prolongada: En un estudio clínico de 24 semanas de duración en el que se administró metformina liberación prolongada o placebo a una terapia de gliburida, las reacciones adversas reportada en ≥ 5% de los pacientes y con una incidencia mayor que el placebo fueron hipoglucemia, diarrea y náuseas. Hallazgos en Pruebas de Laboratorio: Sitagliptina: La incidencia de experiencias adversas de laboratorio resultó similar en pacientes tratados con sitagliptina y metformina respecto a pacientes tratados con placebo y metformina. A través de los estudios clínicos, se observó un leve aumento en los recuentos de glóbulos blancos (aproximadamente 200 glóbulos/ microlitro de diferencia en los recuentos de glóbulos blancos respecto a placebo; nivel basal promedio de glóbulos blancos aproximadamente 6.600 glóbulos/ microlitro), debido a un leve incremento en los neutrófilos. Tal observación se efectuó en la mayoría de los estudios, si bien no en todos. Tal cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante. Clorhidrato de metformina: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales en las concentraciones de vitamina B12 séricas previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente 7% de los pacientes. Tal disminución, debida posiblemente a interferencias con la absorción de la vitamina B12 por parte del complejo factor intrínseco B12, sin embargo, se encuentra asociada en forma muy extraordinaria con anemia y parece resultar rápidamente reversible con la discontinuación de metformina o con suplementación de vitamina B12 (ver PRECAUCIONES, clorhidrato de metformina). Experiencia post-comercialización: Se han reportado reacciones adversas adicionales durante el periodo post-comercialización de sitagliptina con o sin metformina y/o en combinación con otra medicación antidiabética. Debido a que estas reacciones se reportaron en forma voluntaria, por un número de población incierto, en general no es posible una estimación precisa de la frecuencia, ni establecer una relación causal con la exposición a la droga. Las reacciones adversas reportadas fueron: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, rash y urticaria; vasculitis cutánea, condiciones cutáneas exfoliativas incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES, sitagliptina, Reacciones de hipersensibilidad), elevaciones de las enzimas hepáticas, pancreatitis aguda incluyendo pancreatitis hemorrágica fatal y no fatal y pancreatitis necrotizante (Ver PRECAUCIONES, Pancreatitis), empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (en algunos casos requiriendo diálisis), infección del tracto respiratorio superior; nasofaringitis, constipación, vómitos, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor de espalda. PRESENTACIONES: XELEVIA® MET 50/500 mg se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos. XELEVIA® MET 50/850 mg y 50/1000 mg se presenta en envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos. CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: Conservar a temperatura por debajo de los 30°C.Mantener el envase cerrado. Gador. Al Cuidado de la Vida. Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.543. Importado en Argentina por: Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc. Cazadores de Coquimbo 2841/57, Piso 4, B1605AZE, Munro, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico. Distribuido y comercializado en Argentina por: GADOR S.A. Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000. WPC-JMT-T-042012 Fecha de última revisión: 25/Jul/2013, Disposición N° 4832.

Para poder superar las metas Ud. requiere

SINLIP®

ROSUVASTATINA 5 - 10 - 20 mg

Potencia Hipolipemiante

- **La estatina más potente** [1]
- **Mayor número de pacientes logran alcanzar las metas de LDL-C<100 mg/dl** [2]
- **Logra un aumento del 14.7% del HDL-C** [3]
- **Reduce en un 44% la incidencia del primer evento cardiovascular mayor** [4]
- **Reduce en un 48% el riesgo relativo de accidente cerebrovascular** [4]



PRESENTACIONES:
Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos, conteniendo 5, 10 y 20 mg de rosuvastatina.

pami 50% INSSJP · IOMA · pap Preserfar · Recetario Solidario

1: Adaptado de Insull W Jr, Ghali JK y col; Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in high-risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial; Mayo Clin Proc 2007 May;82(5):543-50. **2.** Eftjimiadis A. Rosuvastatin and cardiovascular desease: did the strongest statin hold the initial promises?. Angiology 2008 Apr-May; 59(2 Suppl):62S-4S. **3.** Nissen SE y col. Effect of a very high-intensity statin therapy on regresion of coronary atherosclerosis. The ASTEROID Trial. JAMA 2006, 295 (13):1556-65. **4.** Ridker PM y col. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Eng J Med 2008, Nov 20: 359(21):2195-207.

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO
Compromiso Argentino

GADOR EN CARDIOLOGÍA

Gador
Al Cuidado de la Vida
http://www.gador.com.ar

PAXON®

LOSARTAN

PAXON® D

LOSARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA

AHORA TAMBIÉN DISPONIBLE POR

30 COMPRIMIDOS

60 COMPRIMIDOS

Eficacia antihipertensiva con protección de órgano blanco [1-4]

PAXON®

LOSARTAN 50mg

Envases por 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos ranurados, conteniendo 50 mg de losartán.

PAXON® D

LOSARTAN 50mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

Envases por 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos ranurados, conteniendo 50 mg de losartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

PAXON® 100

LOSARTAN 100mg

Envases por 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos ranurados, conteniendo 100 mg de losartán.

pami 80% | PAP | IOMA | RECETARIO SOLIDARIO

PAXON® D 100/12,5

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

Envase por 28 comprimidos recubiertos ranurados, conteniendo 100 mg de losartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

PAXON® D 100/25

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg

Envase por 28 comprimidos recubiertos ranurados, conteniendo 100 mg de losartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

pami 60% | PAP | RECETARIO SOLIDARIO

Referencias: **1.** Little WC y col; Effect of losartan and hydrochlorothiazide on exercise tolerance in exertional hypertension and left ventricular diastolic dysfunction; Am J Cardiol 2006 Aug 1;98(3):383-5. **2.** Moen MD, Wagstaff AJ; Losartan: a review of its use in stroke risk reduction in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy; Drugs 2005;65(18):2657-74. **3.** Brenner BM y col; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy; N Engl J Med 2001 Sep 20;345(12):861-9. **4.** Elliott WJ, Meyer PM; Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis; Lancet 2007 Jan 20;369(9557):201-7.

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO
Compromiso Argentino

GADOR EN CARDIOLOGÍA

Gador
Al Cuidado de la Vida
http://www.gador.com.ar