ISSN 0326-646X

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

PUBLICACION INCLUIDA EN EL GRUPO HEART

VOLUMEN 37 - Nº 4 OCTUBRE-DICIEMBRE 2008

SOCIEDADES FEDERADAS

ATLANTICA
ATUEL
BUENOS AIRES
CATAMARCA
CENTRO OESTE DE LA PCIA. DE BUENOS AIRES
COMAHUE
COMODORO RIVADAVIA
CONURBANO SUR
CÓRDOBA
CORRIENTES
CHACO
CHUBUT
ENTRE RÍOS
FORMOSA
JUJUY
LA PAMPA
LA PLATA
LA RIOJA
MENDOZA
MISIONES
NECOCHEA
NEUQUEN Y RÍO NEGRO
NORTE DE LA PCIA. DE BUENOS AIRES
OESTE BONAERENSE
RAFAELA
RÍO GRANDE
ROSARIO
SALTA
SAN JUAN
SAN LUIS
SANTA CRUZ
SANTA FE
SANTIAGO DEL ESTERO
SIERRA Y CENTRO DE LA PCIA. DE BUENOS AIRES
SUR PCIA. DE CÓRDOBA
TUCUMÁN
VENADO TUERTO Y SUR DE SANTA FE

DELEGACIONES

CAÑADA DE GOMEZ
CASILDA
CENTRO SUR DE CORRIENTES
CONCORDIA
GOYA
GUALEGUAYCHÚ
NORESTE DE CÓRDOBA
ROQUE SAENZ PEÑA
SURESTE DE CORDOBA
TARTAGAL
VILLA MARÍA

EDITORIALES

En la búsqueda de una identidad colectiva de investigación en la Federación Argentina de Cardiología: una oportunidad a medida del presente y del futuro. *Gianni Tognoni*

ARTICULOS DE OPINION

Una era compleja en la interpretación de las evidencias científicas en cardiología. *Carlos Tajer*

ARTICULOS DE REVISION

Ateroesclerosis y enfermedades reumáticas. Sociedad peligrosa o malas compañías. *Jorge Vilariño*

¿Existen vínculos entre el tromboembolismo venoso y la aterotrombosis? *Ramón N. Herrera*

ARTICULOS ORIGINALES

Angiogénesis en arteriopatía periférica severa con la administración intraarterial de médula ósea autóloga no fraccionada. Fase I. *José H. Vicario, César D. Campo, Luis E. Gerardo, Hernán Pfeiffer, Hugo H. Ortega, Agustín Yosviak, Diego Vicario, Juan Berduc, Dallo Matías, Eduardo R. Novero, José Zavalla, Jorge Serrao, Angel Pierini*

Mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica. Resultados de un manejo especializado. *Lilia L. Lobo Márquez, Ramiro Castellanos, Sergio González, Soledad Alvarez, Claudio Joo Turoni, Rodrigo de Rosa, Valentina Bichara*

Programa *Heart Care Network* Argentina. Primer programa de prevención secundaria en la República Argentina. *Antonio J. Pasca, Silvia D. Spairani, Edgardo Moscardi, Gustavo G. Pereiro, Norberto Cornejo, Hugo Lastiri, en representación de los investigadores del Heart Care Network Argentina*

El ultrasonido Doppler en estenosis de las arterias renales: impacto diagnóstico del empleo de la armónica tisular y del índice renal-renal. *Sergio Chain, Gabriela A. Feldman, Sofía Berman, Héctor Luciardi, Eduardo Escudero*

CASOS CLINICOS

Trombosis muy tardía en *stent* metálico: inusual tiempo de presentación y aporte de la ecografía intravascular. *Fernando Kozak, Aníbal Damonte, Leandro Lasave, Maximiliano Rossi, Marcelo Gamen, Carlos Dumont, Eduardo Picabea*

Síndrome de QT largo, embarazo y terapia con cardiodesfibrilador implantable. *Claudia Vergara Muñoz, Juan P. Montes, Martin A. García, Jorge A. Piasentin, Adolfo J. Gambarte*

EXCLUSIVO ONLINE

Hipertensión arterial, deterioro cognitivo y demencia. ***Coordinador:*** *Augusto Vicario.*

Guía FAC de Hipertensión Arterial. ***Coordinador:*** *Daniel Piskorz*

IMAGENES EN CARDIOLOGIA

Implante de resincronizador cardíaco en paciente con vena cava superior izquierda persistente. *Francisco J. Femenía, Martín Arrieta, Mauricio Arce, Fernando Peñafort, Daniel Gutiérrez*

Doble orificio valvular mitral. *Alberto Robredo, José Le Favi, Florencia Wayar, Sofía Berman*

PERSPECTIVA

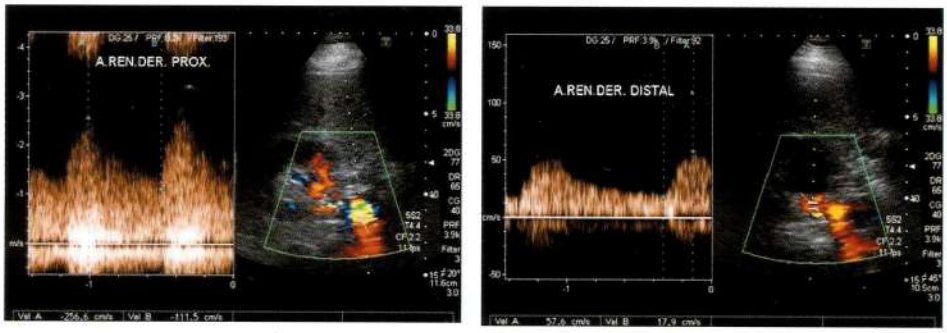
Recuperación de la función ventricular. Volver al futuro. *Lilia L. Lobo Márquez*

PAGINAS DEL EDITOR

Resumen de la actividad desarrollada en la Revista de FAC durante el año 2008. *Héctor Luciardi*

INDICE TEMATICO ACUMULATIVO (2004-2008)

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES



Indice renal-renal en arteria renal derecha con EAR severa.

El contenido de este número de la Revista está disponible en www.fac.org.ar

BUENAS NOTICIAS PARA LAS ARTERIAS.

(Malas noticias para la placa).

CRESTOR®
Ahora nueva indicación en aterosclerosis.

C015 08



Progresión de la placa en las arterias.

CRESTOR®, junto con una dieta adecuada, ayuda a retardar el avance de la aterosclerosis en pacientes adultos, como parte de una estrategia terapéutica. CRESTOR® disminuye el colesterol total y el colesterol LDL hasta los niveles deseados.

La mayoría de los pacientes llegan a las metas con Crestor 10mg[1]

Aumento sostenido del HDL-C en todas las dosis[1]

Dosis de 10mg:
Es más eficaz en la reducción de los triglicéridos que el doble de dosis de atorvastatina[2]

Más de 11 millones de pacientes tratados en todo el mundo

AstraZeneca
CARDIOVASCULAR

Para mayor información comunicarse con el 0800 333 1247
AstraZeneca - Argerich 536 (B1706EQL), Haedo.

CRESTOR®
rosuvastatina

1. Jones PH et al. Comparison of the effi cacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial) Am J Cardiol 2003;92(2):152-60.
2. Jukema JW et al. LDL-C/HDL-C ratio in subjects with cardiovascular disease and a low HDL-C : results of the RADAR (rosuvastatin and atorvastatin in different dosages and reverse cholesterol transport) study. Cur Med Res Op 2005;21(11):1865-76.

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Volumen 37 N° 4
Octubre-Diciembre 2008

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA (FAC)

MESA DIRECTIVA 2008

Presidente
LUIS GUZMAN

Vicepresidente 1°
HECTOR LUCIARDI

Vicepresidente 2°
DOMINGO POZZER

Secretario
GUILLERMO MOISES AZIZE

Prosecretario
JUAN MUNTANER

Tesorero
MIGUEL ANGEL CHIAPPE

Protesorero
SERGIO CHAIN

Vocal 1°
CARLOS VOLONTE

Vocales
EDUARDO CONCI
HORACIO SISMONDI
RODOLFO SARJANOVICH
GRACIELA SCARO

SECRETARIAS

Comités Científicos
SONIA COSTANTINI

Docencia
CARLOS BECKER

Etica
DANIEL PERONI

Eventos Científicos
JOSE SALA

Informática Médica
ARMANDO PACHER

Asuntos Institucionales
SERGIO HAUAD

Planeamiento y Capacitación en Gestión
RICARDO LOPEZ SANTI

COMITES DE SUBESPECIALIDADES (Presidentes)

Arritmias
JOSE LUIS VELARDE (Córdoba)

Bioingeniería
ERIC LACIAR (San Juan)

Cardiología Aeroespacial
VICENTE CIANCIO (Bs. Aires)

Cardiología del Ejercicio
ROQUE GONZALEZ (Tucumán)

Cardiología Intervencionista
JORGE IRAVEDRA (Bs. Aires)

Cardiología Nuclear
VICTOR ARJA (Córdoba)

Cardiología Pediátrica
HECTOR TRUNGELLITTI (Sgo. del Estero)

Cardiopatía Isquémica
STELLA MARIS MACIN (Corrientes)

Ciencias Básicas
ELENA LASCANO (Bs. Aires)

Cirugía y Recuperación Cardiovascular
NESTOR BUSTAMANTE (Córdoba)

Ecocardiografía
MIGUEL TIBALDI (Córdoba)

Emergencia Cardiovascular
LILIANA ROCAMORA (Bs. Aires)

Enfermedad de Chagas
OSCAR DANIEL MORDINI (Córdoba)

Enfermedad Vascular Periférica
ALEJANDRO GONZALEZ ESTEVENEZ (Mendoza)

Enfermedad Cardiovascular de la Mujer Adulta
JUDITH ZILVERMAN (Bs. Aires)

Epidemiología y Prevención
EDUARDO BIASIN (Buenos Aires)

Hipertensión Arterial
CARLOS SECOTARO (Mendoza)

Insuficiencia Cardíaca
ROBERTO COLQUE (Córdoba)

Miocardiopatías
LILIANA GASTALDI (Santa Fe)

Stroke
DANIEL FERNANDEZ (Bs. Aires)

Técnicos
JOSE ZUPPONE (Córdoba)

Enfermería
PATRICIA PEREZ (Córdoba)

SINLIP®

ROSUVASTATINA 5 / 10 / 20 mg



Para poder superar las metas, Ud. requiere **POTENCIA HIPOLIPEMIANTE:**

SINLIP® además de su reconocida eficacia, ofrece beneficios adicionales conocidos como EFECTOS PLEIOTROPICOS.



SINLIP®

ROSUVASTATINA 5 / 10 / 20 mg

- La estatina más potente
- Mayor número de pacientes logran alcanzar las metas
- Unica estatina que demostró reducción de la placa aterosclerótica
- Perfil de tolerabilidad y seguridad comparable al resto de las estatinas en todo el rango de dosis

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



GADOR EN CARDIOLOGÍA

pap

VALE + SALUD

RECETARIO SOLIDARIO

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

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Volumen 37 N° 4
Octubre-Diciembre 2008

AUTORIDADES DE LA REVISTA

Editor Jefe
LUIS GUZMAN

Editor Asociado a Cargo
HECTOR LUCIARDI

Editores Consultores
GIANNI TOGNONI, JUAN BADIMON

COMITE EDITORIAL NACIONAL

LUIS AGUINAGA (Tucumán)
RAUL ALTMAN (Buenos Aires)
CARLOS BAUDINO (Córdoba)
CARLOS BECKER (Santa Fe)
JUAN BELOSCAR (Rosario)
MARIO BENDERSKY (Córdoba)
SOFIA BERMAN (Tucumán)
JULIO BONO (Córdoba)
RAUL BREGLIA (Córdoba)
EDMUNDO CABRERA FISCHER (B. Aires)
RODOLFO CALVO (Mendoza)
HORACIO CINGOLANI (La Plata)
EDUARDO CONCI (Córdoba)
DANIEL CORSIGLIA (La Plata)
CARLOS CUNEO (Salta)
SERGIO CHAIN (Tucumán)
NESTOR DE GENNARO (Rosario)
LUIS DE LA FUENTE (Buenos Aires)
JULIO DE LA RIVA (Córdoba)
FERNANDO DE LA SERNA (Tucumán)
RAFAEL DIAZ (Rosario)
ADRIAN D'OVIDIO (San Juan)
EDUARDO ESCUDERO (La Plata)
FERNANDO FACCIO (Santa Fe)
EDUARDO FARIAS (Corrientes)
GABRIELA FELDMAN (Tucumán)
FRANCISCO FEMENIA (Mendoza)
CARLOS FERNANDEZ (Tucumán)
ARTURO FERNANDEZ MURGA (Tucumán)
JOAQUIN GARCIA (Corrientes)
JORGE GARGUICHEVICH (Rosario)
FLORENCIO GAROFALO (Rosario)
ENRIQUE GURFINKEL (Buenos Aires)
SERGIO HAUAD (Tucumán)
RAMON N. HERRERA (Tucumán)
EMILIO KUSCHNIR (Córdoba)
JUAN C. LINARES CASAS (Rosario)
LILIA LOBO MARQUEZ (Tucumán)
ROBERTO LOMBARDO (Entre Ríos)
HUGO LONDERO (Córdoba)
RICARDO LOPEZ SANTI (La Plata)
JORGE LOPEZ SOSA (Salta)
STELLA MACIN (Corrientes)
FELIPE MARTINEZ (Córdoba)
JOSE MILEI (Buenos Aires)
JUAN MUNTANER (Tucumán)
RICARDO OBREGON (Corrientes)
MARCELO ORIAS (Córdoba)
RAUL ORTEGO (Mendoza)
ARMANDO PACHER (Entre Ríos)
ERNESTO PAOLASSO (Rosario)
JORGE PASCA (Buenos Aires)
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)
JOSE L. RAMOS (Rosario)
OSVALDO ROBIOLO (Rosario)
ALBERTO ROBREDO (Salta)
RICARDO RONDEROS (La Plata)
JOSE SALA (Córdoba)
ALBERTO SAMPAOLESI (Córdoba)
NORBERTO SANTAMARINA (Córdoba)
FELIPE SOMOZA (Córdoba)
WALTER STOERMAN (San Juan)
EDUARDO VALEFF (La Plata)

COMITE EDITORIAL INTERNACIONAL

FAUSE ATTIE (México)
JUAN BADIMON (USA)
JOSEP BRUGADA (España)
ALAIN CARPENTIER (Francia)
JUAN CHACHQUES (Francia)
MARIO CAZZANIGA (España)
COSTANTINO COSTANTINI (Brasil)
ADOLFO DE BOLD (Canadá)
MARCELO DI CARLI (USA)
EDGARDO ESCOBAR (Chile)
VALENTIN FUSTER (USA)
MARIO GARCIA (USA)
MARIO GONZALEZ (USA)
ROBERT LANG (USA)
RADI MACRUZ (Brasil)
CARLOS MARTINEZ SANCHEZ (México)
NATESA PANDIAN (USA)
LEONARD REISEN (Israel)
ALFREDO ROMERO DAVALOS (Bolivia)
DAVID RUSH (Canadá)
JULIO SANDOVAL ZARATE (México)
GIANNI TOGNONI (Italia)
HECTOR VENTURA (USA)
RAUL WEISS (USA)

Propiedad Intelectual N° 157282
Dirección Postal: Independencia 387, 5000 Córdoba, Argentina
Gerencia Editorial: Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Telefax (011) 4866-5910 y (011) 4862 0935
e-mails: Editorial FAC: edifac@fac.org.ar - **Editor de la Revista:** hectorlucas@arnet.com.ar - **Internet:** http://www.fac.org.ar
Producción gráfica y editorial: Eduardo Stilman y Beatriz Favieri: eduardostilman@gmail.com
Sede de la FAC: Bulnes 1004. (1176) Buenos Aires - Tel. 54-11-48665910 / 54-11-48620935 - e-mail: mesadirectiva@fac.org.ar
Tirada de esta edición: 5.000 ejemplares

Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista

ISO 9001
DNV
REGISTERED

ECG view®

Sistema de registro electrocardiográfico de 12 derivaciones simultáneas



- **monitoreo e impresión**
- **compacto, simple y potente**
- **registro de alta definición**

Módulo de adquisición
Cable paciente decapolar
Electrodos precordiales de succión
Pinzas portaelectrodos
Cable USB



Características Principales:

- *Registro, Monitoreo e Impresión de ECG de 12 derivaciones Simultáneas.*
- *Uso Simple e intuitivo. Interfaz amigable con el operador.*
- *Posee una potente Base de Datos de Pacientes, Estudios, Diagnóstico y Registros*
- *Permite Exportación de Estudios, Trazados e Imágenes de Mediciones a Cds, e-mails, archivos PDFs, Redes Locales e Internet.*
- *Configurable a la medida de cada usuario. Posibilidad de cambiar Colores, tipo de Trazado, Impresión, Logotipo, etc.*
- *Posee Conexión USB. No requiere baterías. No necesita dispositivos dentro de la PC.*

eccosur®

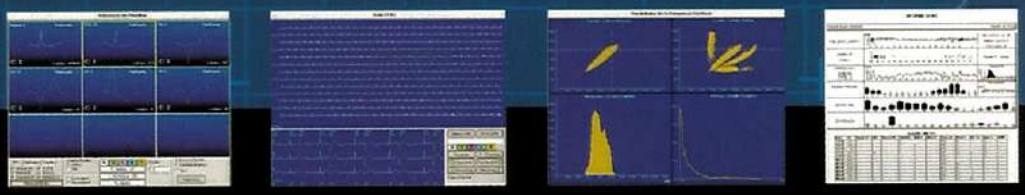
info@eccosur.com

DNV
REGISTERED

Holter®
HT103



- **3 canales de ECG con 5 o 7 electrodos**
- **24/48 hs. de monitoreo con una pila AA**
- **pequeño y liviano**



Características del Software:

- *Detección automática de eventos cardíacos, artefactos y arritmias.*
- *Detección y análisis de espigas de marcapasos.*
- *Variabilidad de frecuencia cardíaca en el dominio temporal y frecuencial.*
- *Análisis de segmentos ST e intervalos QT.*
- *Full Disclosure (2, 5, 10, 20, 30 y 60 min/pág).*

Av Córdoba 1367, Piso 13
Buenos Aires, Argentina
Tel: +54 11 4816 4585

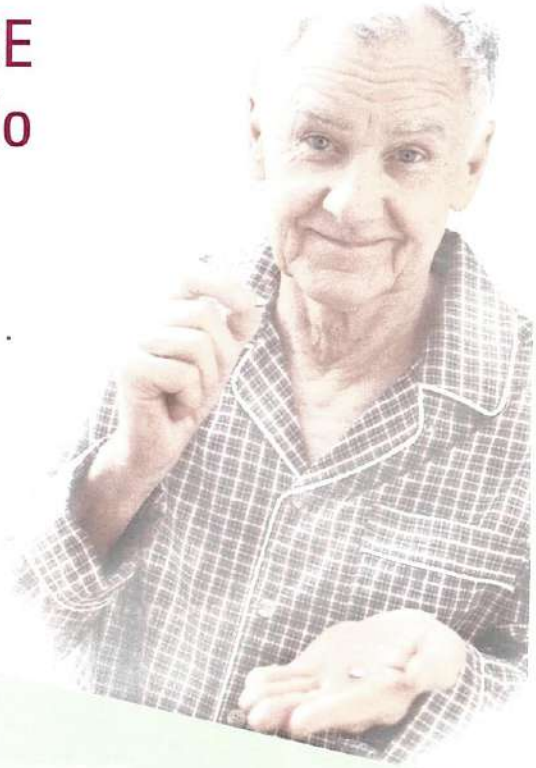
www.eccosur.com

Gliocarvedil

Enalapril 10 mg

Carvedilol 12,5 mg

MAYOR COMPLIANCE
para el paciente polimedicado



Facilita el tratamiento
evitando la pérdida de tomas.





- Tratamiento más económico.

LINEA CARDIOLOGICA

Presentación:
Envase conteniendo 30 comprimidos con 10 mg de Enalapril
+ 30 comprimidos con 12,5 mg de Carvedilol.

Bagó
Etica al servicio de la salud
www.bago.com.ar
www.gliocarvedil.com.ar

cobas

Life needs answers



¿Tiene que tomar decisiones rápidas?

Sistema **cobas h** 232
diseñado para obtener resultados inmediatos de marcadores cardíacos

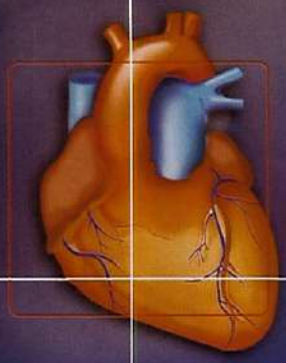
Roche

COBAS and LIFE NEEDS ANSWERS
son marcas registradas de Roche.
©2007 Roche Diagnostics

Productos Roche S.A.Q. e I.
Rawson 3150 - Ricardo Rojas
Tigre - Buenos Aires
Argentina

Para mayor información comuníquese al
Call-Center, teléfono: 0-810-810-5650,
www.roche-diagnostics.com.ar

cobas cardio



Cardio

HOLTER



http://www.cardiovex.com.ar

Sistema de monitoreo electrocardiográfico ambulatorio

Características del sistema:

- Grabador sin display: Modelo MMC10L
- Grabador con display: Modelo MMC10D
- Análisis de arritmias ECG en los tres canales.
- Almacenamiento del registro en tarjeta de memoria SD extraíble.
- Análisis simultáneo del segmento ST en los tres canales(depresión, elevación y pendiente).
- Gráficos de tendencias en 24/48 hs. de frecuencia cardiaca, intervalo RR, incidencias ventriculares, incidencias supraventriculares y segmento ST por cada canal.
- Histogramas de RR, PR y ST por cada canal.
- Tablas con sumarios de 24/48 hs.
- Editor de morfologías.
- Validación y reclasificación de todos los eventos.
- Análisis de Variabilidad de Frecuencia. (*)
- Análisis de QT. (*)
- Generador de reporte con vista previa.
- Almacenamiento de las grabaciones de holter y de los reportes analizados.
- Posibilidad de importar y exportar grabaciones de holter.
- Software en español/inglés/portugués bajo Windows 98 SE/ME/ 2000/XP/VISTA.

- REGISTRO CONTÍNUO LAS 24/48 HS.
- LIBRE DE MANTENIMIENTO
- MEMORIA SD EXTRAIBLE
- MÍNIMO TAMAÑO Y PESO
- MENOR CONSUMO DE BATERÍA

Impresión del informe final:

- Trazado electrocardiográfico comprimido de 20, 30, 60 o 120 minutos por hoja.
- Hoja de trazados estándar de 25 mm/seg. con grilla milimetrada.
- Gráfico de tendencias e histogramas durante las 24/48 hs.
- Sumario de arritmias para cada hora y durante las 24/48 hs.
- Gráficos de Variabilidad de Frecuencia y QT. (*)
- Posibilidad de guardar informes en formato PDF.

(*) opcional





CE

Requerimientos mínimos de sistema: • Microsoft Windows 98 SE, Me, 2000, XP o Vista • Procesador Pentium II 500Mhz • 64 MB RAM • Disco rígido de 10 GB • Monitor SVGA 800 x 600 o mejor • Impresora compatible.

Vex

ERGOMETRIA



Sistema de ergometría de 12 derivaciones

Características del sistema:

EL SISTEMA CARDIOVEX ERGOMETRÍA DE 12 DERIVACIONES OFRECE LA MÁS ALTA TECNOLOGÍA PARA EL TEST DE ESFUERZO.

- Adquisición y visualización simultanea de las 12 derivaciones estándares en tiempo real.
- Visualización permanente de frecuencia cardiaca, desnivel ST en cada derivación, presión arterial, METS y Doble Producto.
- Protocolos para banda deslizante, bicicleta ergometrica y protocolos farmacológicos, con la posibilidad de reprogramar y construir nuevos protocolos.
- Corrector de la línea de base para la estabilización del trazado.
- Selector de filtros para la disminución del ruido muscular y la eliminación del ruido de línea de alimentación.
- Archivado de la totalidad del estudio en el disco duro, asociado a una base de datos de pacientes.
- Registro completo del test, gráficos de tendencias y latidos promedio por cada etapa y derivación.
- Generador de informes configurable por el usuario, con una amplia gama de impresión de trazados.
- Permite realizar electrocardiogramas basales e impresión de trazados.
- Software en español/inglés/portugués bajo Windows 98 SE/ME/2000/XP/VISTA.

- DISPOSITIVO DE ADQUISICION DE MENOR TAMAÑO Y PESO
- CONEXION A LA PC MEDIANTE PUERTO USB
- SOFTWARE PARA VISUALIZACION SIMULTANEA DE LAS 12 DERIVACIONES
- ANALISIS COMPLETO DE ARRITMIAS EN LA PRUEBA DE ESFUERZO INFORME AMPLIAMENTE CONFIGURABLE



M.A.P.A

Características del equipo:

- Medición oscilométrica.
- Alimentación con 2 pilas de 1.5V (AA) alcalinas.
- Almacenamiento de mediciones en tarjeta de memoria SD.
- Almacena mas de 1000 mediciones por paciente.
- Display LCD ocultable.
- Posibilidad de programar frecuencia de medición sin tener que conectar el dispositivo a la PC.
- Frecuencia de medición totalmente programable para día, noche e intervalo especial.
- Posibilidad de que el paciente genere mediciones manuales.
- Repetición de mediciones en caso de error.
- Tablas de valores con presión diastólica, sistólica, frecuencia cardíaca, presión de pulso y presión ambulatoria media.
- Gráficos de tendencia de presión y frecuencia. Histogramas de presión, Frecuencia Cardíaca y Doble Producto.
- Software en español bajo Windows 98/ ME / 2000 / XP o VISTA.

- METODO OSCILOMETRICO
- FUNCIONA CON 2 PILAS AA
- DISPLAY INFORMATIVO NAVEGABLE
- SISTEMA DE ALMACENAMIENTO CON MEMORIA EXTRAIBLE
- FRECUENCIA DE MEDICION PROGRAMABLE

veccsa
Juramento 5841 (1431) Buenos Aires - Argentina
Tel. (5411) 4572-7004 Fax: (5411) 4572-0045
E-mail: info@veccsa.com Web: www.veccsa.com

Requerimientos mínimos:

• Windows 98 SE, Me, 2000, XP o VISTA • Pentium II 500Mhz
• 64 MByte de RAM • Monitor SVGA 800x600 o mejor • Impresora compatible

ORGANIZACIÓN CON SISTEMA DE LA CALIDAD CERTIFICADO
DNV
ISO 9001: 2000
ISO 13485:2003
ACREDITADO POR OAA

MINDRAY

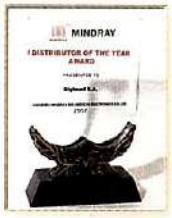
DC-6 Exp



MINDRAY™

M5





Digimed S.A., desde 1993 acompañando el crecimiento del mercado del ultrasonido en Argentina.

Menciones 2006 y 2007
"Distribuidor del año de Mindray"

ELECTROCARDIÓGRAFOS

INNOMED

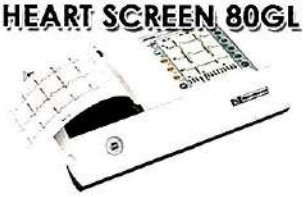
HEART MIRROR IKO 3



HEART SCREEN 60G



HEART SCREEN 80GL



PRESUROMETRÍA

Meditech

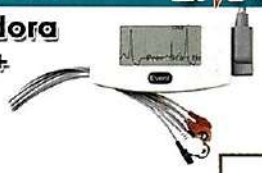
ABPM-04



HOLTER LX

NorthEast Monitoring

Grabadora DR 180+



DIGIMED



DIGIMED S.A. Sede Central
Nueva dirección:
Guevara 1230 (C1427BSF) - Ciudad de Buenos Aires
Tel.: (011) 4555-3322 Fax:(011) 4551-8377

Email: **ventas@digimed.com.ar**
Visítenos en: **www.digimed.com.ar**
Horario de atención: Lunes a Viernes de 9 a 18:30 hs.

Todos los productos son marca registrada de Mindray, Innomed, Meditech y North East Monitoring.
Las imágenes son sólo de carácter ilustrativo.

DIGIMED CÓRDOBA: Ing. Pablo Hachuel
Ob. Salguero 719 10° B - Córdoba
Cel.: (0351) 15-601-2035 Fax: (0351) 460-3330
Email: **phachuel@digimed.com.ar**

DIGIMED ROSARIO: Ing. Víctor Hugo Codazzi
Mendoza 2852 - Rosario - Santa Fe
Cel.: (0341) 15-587-5880 Fax: (0341) 436-1141
Email: **hcodazzi@digimed.com.ar**

Nuevo de Sidus

TEMAX®

AMLODIPINA + ATORVASTATINA

La más novedosa asociación
Antihipertensiva-Hipolipemiante

- **TEMAX incrementa** el espectro terapéutico cardiovascular
- **TEMAX favorece** el efecto sinérgico
- **TEMAX garantiza** la adhesión del paciente al tratamiento
- **TEMAX reduce** el costo de tratamiento

Mayor comodidad, protección constante

Temax® 5/10
x 30 comprimidos conteniendo
5 mg de Amlodipina y 10 mg de Atorvastatina

Temax® 5/20
x 30 comprimidos conteniendo
5 mg de Amlodipina y 20 mg de Atorvastatina

Temax® 10/20
x 30 comprimidos conteniendo
10 mg de Amlodipina y 20 mg de Atorvastatina



1 UNICA TOMA DIARIA

APROBADO POR LA F.D.A.

SIDUS

Recomendado por las Guías de Tratamiento de la ACCP 2007

Recomendado en las Guías Asistenciales de la SEC / SEPAR 2008

MENOR presión MAYOR Calidad de vida

Hipertensión Arterial Pulmonar

bosentan

USENTA 125

125 mg por 60 comprimidos ranurados

Antagonista de los receptores de endotelina tipo A y B

- ***Mejora los parámetros hemodinámicos***
- ***Disminuye la resistencia vascular pulmonar***
- ***Mejora la capacidad de ejercicio***
- ***Incrementa la distancia recorrida en el T6M****
- ***Mejora la clase funcional***
- ***Reduce significativamente el deterioro clínico***
- ***Mejora la supervivencia***
- ***Mejora la sobrevida pre-transplante***



TRATAMIENTO AMBULATORIO

**Test de caminata de 6 minutos*

Presentación:
Caja por 60 comprimidos ranurados de 125 mg.

Esquema Terapéutico

Dosis inicial:
62.5 mg cada 12 hs durante las cuatro primeras semanas

Dosis de Mantenimiento:
125 mg cada 12 hs





SE ENCUENTRA MAYOR INFORMACIÓN A DISPOSICIÓN DEL PROFESIONAL MÉDICO.

DEBE OBSERVARSE UN EFICAZ MÉTODO ANTICONCEPTIVO POR TRATARSE DE UN PRODUCTO TERATOGÉNICO. EMBARAZO CATEGORÍA X.

Av. Cabildo 86 - C1426AAN - C. A. de Bs. As. - Tel./ Fax: (011) 6347-7200 RAFFO

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Volumen 37 N° 4
Octubre-Diciembre 2008

CONTENIDO

1. **EDITORIALES**

En la búsqueda de una identidad colectiva de investigación en la Federación Argentina de Cardiología: una oportunidad a medida del presente y del futuro. *Gianni Tognoni* 273

2. **ARTICULOS DE OPINION**

Una era compleja en la interpretación de las evidencias científicas en cardiología. *Carlos Tajer* 276

3. **ARTICULOS DE REVISION**

Ateroesclerosis y enfermedades reumáticas. Sociedad peligrosa o malas compañías. *Jorge Vilariño* 283

¿Existen vínculos entre el tromboembolismo venoso y la aterotrombosis? *Ramón N. Herrera* 295

4. **ARTICULOS ORIGINALES**

Angiogénesis en arteriopatía periférica severa con la administración intraarterial de médula ósea autóloga no fraccionada. Fase I. *José H. Vicario, César D. Campo, Luis E. Gerardo, Hernán Pfeiffer, Hugo H. Ortega, Agustín Yosviak, Diego Vicario, Juan Berduc, Dallo Matías, Eduardo R. Novero, José Zavalla, Jorge Serrao, Angel Pierini* 301

Mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica. Resultados de un manejo especializado. *Lilia L. Lobo Márquez, Ramiro Castellanos, Sergio González, Soledad Alvarez, Claudio Joo Turoni, Rodrigo de Rosa, Valentina Bichara* 310

Programa Heart Care Network Argentina. Primer programa de prevención secundaria en la República Argentina. *Antonio J. Pasca, Silvia D. Spairani, Edgardo Moscardi, Gustavo G. Pereiro, Norberto Cornejo, Hugo Lastiri, en representación de los investigadores del Heart Care Network Argentina* 318

El ultrasonido Doppler en estenosis de las arterias renales: impacto diagnóstico del empleo de la armónica tisular y del índice renal-renal. *Sergio Chain, Gabriela A. Feldman, Sofía Berman, Héctor Luciardi, Eduardo Escudero* 327

5. **CASOS CLINICOS**

Trombosis muy tardía en stent metálico: inusual tiempo de presentación y aporte de la ecografía intravascular. *Fernando Kozak, Aníbal Damonte, Leandro Lasave, Maximiliano Rossi, Marcelo Gamen, Carlos Dumont, Eduardo Picabea* 341

Síndrome de QT largo, embarazo y terapia con cardiodesfibrilador implantable. *Claudia Vergara Muñoz, Juan P. Montes, Martin A. García, Jorge A. Piasentin, Adolfo J. Gambarte* 345

6. **EXCLUSIVO ONLINE**

Hipertensión arterial, deterioro cognitivo y demencia. ***Coordinador:*** *Augusto Vicario.* ***Miembros del Grupo de Trabajo:*** *Augusto Vicario, Gustavo H. Cerezo, Nora Vainstein* 348

Guía FAC de Hipertensión Arterial. ***Coordinador:*** *Daniel Piskorz.* ***Miembros del Grupo de Trabajo:*** *Mario Bendersky, Eduardo Farías, Luis Guzmán, Marcos Marín Norma Mijailovsky, Gerardo Uceda, Gabriel Waisman* 349

7. **IMAGENES EN CARDIOLOGIA**

Implante de resincronizador cardíaco en paciente con vena cava superior izquierda persistente. *Francisco J. Femenía, Martín Arrieta, Mauricio Arce, Fernando Peñafort, Daniel Gutiérrez* 350

Doble orificio valvular mitral. *Alberto Robredo, José Le Favi, Florencia Wayar, Sofía Berman* 352

8. **PERSPECTIVA**

Recuperación de la función ventricular. Volver al futuro. *Lilia L. Lobo Márquez* 354

9. **PAGINAS DEL EDITOR**

Resumen de la actividad desarrollada en la Revista de FAC durante el año 2008 357

10. **INDICE TEMATICO ACUMULATIVO (2004-2008)** 359

11. **INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES** 366

Para la Enfermedad de Fabry, la opción natural

REPLAGAL®
agalsidasa alfa

REPLAGAL agalsidasa alfa

- Única terapia de reemplazo enzimático obtenida de células humanas.[1]
- Buena tolerancia a largo plazo, verificada durante cuatro años y medio de experiencia clínica.[2]
- No requiere medicación previa.[2]
- Breve tiempo de infusión.[3]



Referencias
1. Garman SC, Garboezi DN. J. Mol Biol 2004; 337:319-35.
2. Schiffmann R, et al. Nephrol Dial Transplant 2006; 21:345-54
3. Replagal SPC, Shire Human Genetic Therapies.

Shire
Human Genetic Therapies

ORPHARM S.A.
DBA Shire HGT Latin America
Erezcano 3350 (C1437AVR)
CABA Argentina
(5411) 4323-2100

Número de registro 53018

1. EDITORIALES

En la búsqueda de una identidad colectiva de investigación en la Federación Argentina de Cardiología: una oportunidad a medida del presente y del futuro 273
Searching for a collective identity of investigation in the Argentine Federation of Cardiology : an opportunity according to the present and to the future.
GIANNI TOGNONI

2. ARTICULOS DE OPINION

Una era compleja en la interpretación de las evidencias científicas en cardiología 276
A complex era in interpreting scientific evidence in cardiology
CARLOS TAJER

La investigación clínica centrada en ensayos de grandes dimensiones con preguntas sencillas ha generado un cuerpo importante de pruebas científicas que facilitan la práctica de la cardiología "basada en evidencias" en muchos ámbitos de la patología. Este camino ha consolidado a la investigación basada en redes multicéntricas financiadas por la industria farmacéutica como principal fuente de generación de "evidencias". Muchos ensayos están más orientados al fármaco que al paciente, las agencias de evaluación permiten el surgimiento de dispositivos o drogas evaluadas sólo por sus acciones farmacológicas, sin evaluación de su relevancia clínica, y se hacen cada vez más comunes los diseños menos potentes para generar verdades médicas como los ensayos de no inferioridad. Paralelamente observamos con preocupación creciente que ensayos con resultados de muy escasa relevancia son defendidos con "trucos" conceptuales, y que continúan y crecen los "escándalos". La comunidad debe recuperar su independencia de juicio fuertemente condicionada por conflictos de intereses económicos y orientarse a una investigación basada en los intereses genuinos del paciente y la comunidad.

3. ARTICULOS DE REVISION

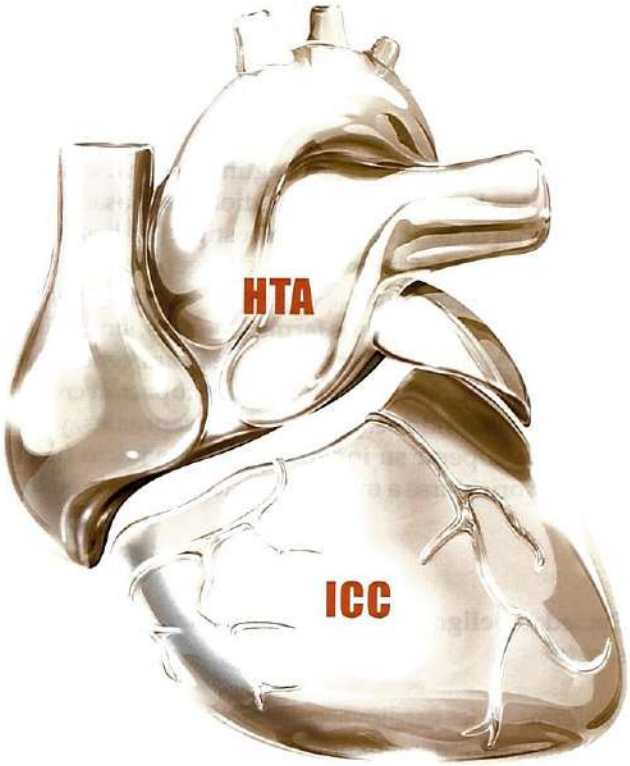
Ateroesclerosis y enfermedades reumáticas. Sociedad peligrosa o malas compañías 283
Atherosclerosis and rheumatic disease. Dangerous society
JORGE O. VILARIÑO

La ateroesclerosis, sustrato fundamental de las enfermedades cardiovasculares, es una enfermedad difusa y heterogénea en la que importa más la calidad de la placa (fundamentalmente inflamatoria e inmunológica) que la cantidad. La inflamación juega un papel muy importante, tanto en su inicio, como en la fase establecida y en la etapa de las complicaciones, con la ruptura o erosión de la placa y el posterior advenimiento de la trombosis. Las enfermedades reumáticas en general, y la artritis reumatoide (AR) en particular, constituyen una entidad con alta prevalencia y un marcado incremento con el progreso de la edad. La inflamación es el eje central de la AR . La AR incrementa en dos veces el riesgo de infarto de miocardio y en 1,5 el de accidente cerebrovascular. Se la considera, como a la diabetes, una entidad de alto riesgo cardiovascular que genera sociedades peligrosas por la potenciación de la inflamación. Su tratamiento con potentes fármacos antiinflamatorios e inmunomoduladores es una alternativa terapéutica muy efectiva en el control de la inflamación y la reducción significativa de eventos CV.

¿Existen vínculos entre el tromboembolismo venoso y la aterotrombosis? 295
Is there a link between venous thromboembolism and atherosclerosis?
RAMON N. HERRERA

Estudios recientes indican que la enfermedad cardiovascular arterial y el tromboembolismo venoso (TEV) comparten factores de riesgo. El TEV es una patología frecuente con serias complicaciones a corto y a largo plazo, y con el riesgo potencial de amenaza vital. Se discute actualmente el concepto de que el TEV y la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica son dos entidades patológicas diferentes. Un reciente metaanálisis concluyó que los factores de riesgo cardiovascular se asocian también al tromboembolismo venoso, sin embargo estudios prospectivos que analizaron la relación entre los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y el TEV mostraron resultados divergentes. También es controvertido el impacto de la ateroesclerosis subclínica sobre el tromboembolismo venoso. Para responder a la pregunta de si existen vínculos entre el TEV y la ateroesclerosis se realizó una revisión crítica de la literatura que valora el impacto de los factores de riesgo tradicionales sobre la incidencia del tromboembolismo venoso.

Un nuevo estándar en protección cardiovascular



Bloqueante
$ß_1$ adrenérgico
altamente selectivo
de 3ra generación

Unico que aumenta la síntesis y liberación de óxido nítrico

Nebivolol 5 mg

Syncrocor®

El beneficio de la selectividad

IVAX
www.ivax.com.ar

TEVA
Miembro del Grupo Teva

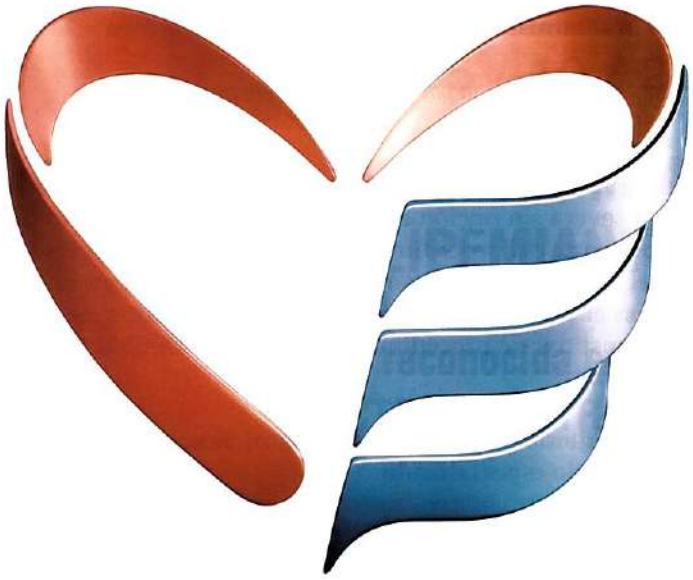
4. ARTICULOS ORIGINALES

Angiogénesis en arteriopatía periférica severa con la administración intraarterial de médula ósea autóloga no fraccionada. Fase I 301
Intra-arterial administration of unfractioned autologous bone marrow in patients with severe peripheral arteriopathy
JOSE H. VICARIO et al
Se presenta unsayo clínico de la administración intraarterial de médula ósea autóloga no fraccionada (MOANF) en pacientes con arteriopatía periférica severa sin opción de revascularización. El punto final primario fue evaluar la factibilidad, seguridad y tolerancia del procedimiento. No hubo efectos adversos en los parámetros de seguridad y tolerancia. Durante el seguimiento fallecieron 4 pacientes (11%); la mortalidad se relacionó con eventos cardiovasculares y no con el procedimiento. Se llegó a la conclusión de que la administración de MOANF vía intraarterial puede constituir un procedimiento alternativo factible, tolerable y seguro en pacientes con arteriopatía periférica severa.

Mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica. Resultados de un manejo especializado 310
Left ventricle ejection fraction improvement in pacients with heart failure and systolic dysfunction
LILIA L. LOBO MARQUEZ et al
El objetivo del trabajo fue describir variables relacionadas con la mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en 40 pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo atendidos en un servicio especializado, en un seguimiento mínimo de 6 meses. *Resultados*: 9 pacientes (22,5%) mejoraron la FEVI. No se observaron diferencias significativas en la edad, la distribución por sexo o las variables del laboratorio, entre los grupos con y sin mejoría de la función del VI. Se concluye que las variables relacionadas con una mejoría de la FE en este estudio fueron: fracción de eyección basal más baja, ritmo sinusal y empleo de resincronizador en presencia de bloqueo completo de rama izquierda en el electrocardiograma basal.

Programa *Heart Care Network* Argentina. Primer programa de prevención secundaria en la República Argentina 318
Secondary prevention in Argentina. The Heart Care Network Argentina Program
ANTONIO J. PASCA et al
El *Heart Care Network* Argentina, integrante de una organización internacional, constituyó el primer programa multicéntrico nacional en prevención secundaria para reconocer y mejorar el manejo de los factores de riesgo ateroescleróticos en esta franja de la población, consolidar la continuidad del tratamiento, incrementar el compromiso de los pacientes en todos los aspectos involucrados en su cuidado y alcanzar las metas internacionales vigentes en el momento de su lanzamiento. Este trabajo tiene como meta evaluar la implementación de este Programa en 66 centros de salud de distintos lugares de la República Argentina, en pacientes oriundos de todas las provincias. A pesar de que los datos demuestran una mejoría significativa en cuanto a los guarismos de tensión arterial sistólica y diastólica, colesterol total, LDL y HDL, triglicéridos y glucemia, y una mejoría leve para el índice de masa corporal, nuestros pacientes no llegaron a cumplir satisfactoriamente las metas internacionales, excepto en lo relacionado con la actividad física.

El ultrasonido Doppler en estenosis de las arterias renales: impacto diagnóstico del empleo de la armónica tisular y del índice renal-renal. 327
Diagnostic role of tissue harmonic imaging and the renal-renal index Doppler in assessment of renal artery stenosis
SERGIO CHAIN et al
La estenosis de las arterias renales es una de las principales causas de hipertensión arterial sistémica secundaria. Varios métodos no invasivos son utilizados para su diagnóstico en pacientes hipertensos, como el US Doppler color. Las ondas armónicas son generadas por una distorsión no lineal de una señal acústica de ultrasonido que impacta en los tejidos del cuerpo. Se generan entonces haces de ultrasonido que son múltiplos de la frecuencia fundamental transmitida. Las ventajas potenciales de la imagen armónica incluyen una mayor resolución axial debido a frecuencias mayores, y una mayor resolución lateral debido a haces



FENSARTAN

Losartan Potásico 50 - 100 mg

La presión justa

Veraten

Carvedilol 3.125 - 6.25 - 12.5 - 25 mg

El betabloqueante de acción dual

LANX

Espironolactona 25 -100 mg

El antialdosterónico con exclusivos beneficios cardiovasculares.

Junto a la Cardiología Argentina

Licuagen

Cilostazol 50 -100 mg

Acción sin claudicación

LIPITOR

atorvastatina cristalina tipo I

Mucho más que menos colesterol

Crisplus

Orlistat

Reduce el sobrepeso
Mejora la vida

ANTIDIABETICO ORAL

MECTIN

Metformina 500,850 y 1.000 mg

El nuevo nombre de la metformina

...de todo Corazón

ELEA
CARDIOVASCULAR

más angostos. La disminución de los ruidos mejora la señal y reduce los artefactos. En este estudio las imágenes con armónica tisular mejoraron la sensibilidad diagnóstica del índice aórtico-renal y la especificidad diagnóstica de la velocidad sistólica pico renal para el diagnóstico de estenosis de la arteria renal. La sensibilidad y la especificidad diagnósticas del índice renal-renal fueron muy altas, con o sin la utilización de armónica tisular. También se propone una nueva clasificación de la severidad de las estenosis de las arterias renales de acuerdo con los valores del índice renal-renal obtenidos.

5. CASOS CLINICOS

Trombosis muy tardía en *stent* metálico: inusual tiempo de presentación y aporte de la ecografía intravascular 341
Late metal stent thrombosis. The role of IVUS in its management
FERNANDO KOZAK et al

La trombosis tardía y muy tardía postimplante de *stents* metálicos tiene baja incidencia. Se presenta el caso de un paciente que ocho años atrás fue tratado con angioplastia con implante de *stent* metálico. Presentó IAM inferolateral tratado con angioplastia. Luego de la predilatación, la ecografía intravascular reveló falta de aposición del *stent* a la pared del vaso. Se destaca la particularidad de este caso por la ocurrencia de trombosis muy tardía en *stent* metálico, y la importancia de la ecografía intravascular (IVUS) para identificar rápidamente factores mecánicos subyacentes.

Síndrome de QT largo, embarazo y terapia con cardiodesfibrilador implantable 345
Long QT syndrome, pregnancy and ICD therapy
CLAUDIA VERGARA MUÑOZ et al

En este artículo se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de síndrome de QT largo congénito, portadora de un cardiodesfibrilador implantable, quien cursa su primera gestación, con aumento del número de eventos arritmogénicos durante la misma. Se discute la influencia de los cambios del embarazo en el síndrome de QT largo y la conducta terapéutica adoptada.

6. EXCLUSIVO ONLINE

Hipertensión arterial, deterioro cognitivo y demencia 348
Hypertension, cognitive deterioration and dementia
Coordinador: AUGUSTO VICARIO

Guía FAC de Hipertensión Arterial 349
FAC Guide to Arterial Hypertension
Coordinador: DANIEL PISKORZ

7. IMAGENES EN CARDIOLOGIA

Implante de resincronizador cardíaco en paciente con vena cava superior izquierda persistente 350
Resynchronization implantable cardioverter defibrillator in a patient with persistent left superior vena cava
FRANCISCO J. FEMENIA et al

Doble orificio valvular mitral 352
Double orifice mitral valve
ALBERTO ROBREDO et al

Holtech

El equipo más competitivo, **siempre**

25° ANIVERSARIO

Holter Cardíaco Digital

3 canales/48 hs/Full Disclosure

Holtech Hcaa 348 s/e
$ 3.270,- Pesos (Final IVA Incluido)

Opción Monitoreo tiempo real - Ergometría
$ 510,- Pesos adicionales.



- Funciona con 2 pilas AA
- Adquiere 225 Muestras por segundo
- 250 gramos con pilas.
- Software con Análisis Asistido.

- Características y requisitos completos en: **www.holtech.com.ar**

Presurómetro

Monitoreo Ambulatorio de la presión arterial

Holtech MAPA SC 24S **$ 3.070,- Pesos**
(Final IVA Incluido)

Software multilenguaje español / Ingles / Portugués



- Método Oscilométrico.
- Display informativo.
- Intervalos automáticos programables. Día / noche.
- Memoria en estado sólido. (310 mediciones)
- 4 pilas recargables. Bajo consumo.
- Mínimo mantenimiento.
- Software completo. Gráficos y estadísticas.
- Incluye cable serial, brazalete y accesorios.

- Características y requisitos completos en: **www.presurometro.com.ar**

ECG para PC

12 canales simultáneos

Holtech ECG 12Usb **$ 3.200,- Pesos**
(Final IVA Incluido)



- Módulo de adquisición de señal por Usb
- Adquisición y visualización simultáneas de las 12 derivaciones estándares en tiempo real. Electrocardiogramas basales e impresión de trazados.
- Incluye: cable USB, Manual, Software y accesorios.
- No requiere dispositivos adicionales dentro de la PC; ni pilas.

- Características y requisitos completos en: **www.holtech.com.ar**

Doctortech

Software médico

DrTech vs2.0 **$ 2.200,- Pesos**
(Final IVA Incluido)

- Para profesionales de la salud e Instituciones.
- Específicamente desarrollado para cubrir las necesidades locales.
- Organice y controle: Pacientes, Turnos , Estudios, Facturación (diferenciada por Obras Sociales y prepagas u otros) e Historia Clínica Digital
- Sistema Instalable Mono o Multi Usuario - Requiere Windows Xp
- Soporte y asistencia únicamente por email-Chat durante 12 meses.

- Características y requisitos completos en: **www.doctortech.com.ar**

Rotativas (54-11) 5235-4666 o (54-11) 4827-4666

Consúltenos por FINANCIACIONES especiales y compras por volumen. Ofertas especiales para clientes.
Garantía 1 año. Extendible a 3 años con costo adicional. (ver condiciones en sitio web)
Producto Autorizado por el ministerio de Salud y Ambiente A.N.M.A.T. PM-1193

SERVICIOS COMPUTADOS

S.C. Servicios Computados S.A.
(54-11) 5235-4666 / FAX: 5239-1899
Junín 1120 1° piso *(C1113AAH)* - Cap. Fed.- Argentina
CUIT: 30-64.163.129-5
CBU: 2990-0444-0440-0211-8600-02
www.holtech.com.ar info@holtech.com.ar
serviciosscomputados@hotmail.com

(*) Consulte condiciones y financiación. Sujeto a cambios sin previo aviso. Imágenes no contractuales. Ofertas sujetas a stock. Ventas y servicio técnico a una cuadra de la UBA de Medicina de lunes a viernes de 10 a 18hs. Envíos dentro y fuera del país.

Fundada en 1983 / Industria argentina.

8. PERSPECTIVA

Recuperación de la función ventricular. Volver al futuro 354
Recovery of ventricular function. Back to the future
LILIA L. LOBO MARQUEZ
Los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada sintomáticos en reposo, al ser sometidos al manejo de servicios especializados logran recuperar su función ventricular. Dado que una gran proporción de estos enfermos es manejada por clínicos generalistas, lo primero que se debería considerar es la posibilidad de que estos pacientes puedan acceder al manejo de especialistas en insuficiencia cardíaca. El paciente no respondedor estratifica a un grupo de mayor riesgo, y se debe intervenir en forma precoz y agresiva con las nuevas herramientas disponibles, farmacológicas y no farmacológicas, con el fin de intentar cambiar, o al menos atenuar, el pronóstico adverso de esta patología.

9. PAGINAS DEL EDITOR

Resumen de la actividad desarrollada en la Revista de FAC durante el año 2008 357
A summary of activities accomplished in the FAC Review in the year 2008
HECTOR L. LUCIARDI

10. INDICE TEMATICO ACUMULATIVO 2004-2008 359

11. INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES 366

A la vanguardia en el tratamiento de la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria

Línea Cardiovascular Servier

INNOVACIÓN

Procoralan®

IVABRADINA 5 mg y 7,5 mg

El primer inhibidor I_f que reduce específicamente la frecuencia cardíaca con eficacia antiisquémica y antianginosa

Perindopril 4 mg
El IECA de elección para todos los pacientes hipertensos, incluso los de riesgo

COVERENE PERINDOPRIL

Perindopril 8 mg
Tratamiento y prevención en una sola toma diaria

COVERENE CARDIO PERINDOPRIL 8 mg

Indapamida 1.5 mg
El diurético antihipertensivo de referencia para el tratamiento inicial de la HTA

NATRILIX SR INDAPAMIDA 1,5 MG 1 COMPRIMIDO DIARIO

Perindopril 2 mg + Indapamida 0.625 mg
Asociación fija para el tratamiento inicial de la hipertensión arterial

Preterax PERINDOPRIL 2 mg + INDAPAMIDA 0,625 mg

Perindopril 4 mg + Indapamida 1.25 mg
Eficacia y seguridad en la dosis de refuerzo

Bi-Preterax PERINDOPRIL 4 mg + INDAPAMIDA 1,25 mg

Trimetazidina 35 mg
El primer antiisquémico metabólico para el tratamiento óptimo del paciente coronario, con 2 comprimidos diarios

VASTAREL LP Trimetazidina 35 mg

SERVIER

Servier Argentina S.A., Av. Belgrano 1480, Cap. Fed. Tel: 4383-5061 • Fax: 4381-4145
www.servier.com

WorldPoint®

Attentive service with a personal touch.

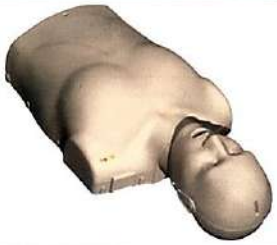
American Heart Association
Learn and Live

Su fuente de materiales para los Centros de Entrenamiento y todo el Equipamiento para los Cursos de RCP.

Packs para instalación integral de Centros de Entrenamiento

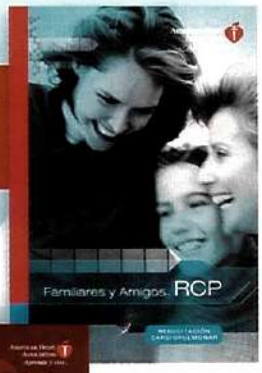


- Variedad en Maniquíes Profesionales.
- Stock permanente en Argentina.
- Entrega inmediata.
- Asesoramiento personalizado.
- Garantía 3 años.





WorldPoint Distribuidor Oficial de la American Heart Association.





- Manuales para todos los niveles de Cursos: BLS, DEA, Primeros Auxilios, ACLS, PALS, Packs para Instructores, DVD´s y CD´s.





WorldPoint comercializa equipos de calidad y brinda un servicio personalizado a la Red de Centros de Entrenamiento apoyando sus esfuerzos para disminuir la incapacidad y mortalidad provocadas por la enfermedad cardiovascular y el accidente cerebral.
Estamos orgullosos de ser socios de la American Heart Association, de la American Stroke Association y de la American Academy of Pediatrics.

VISA MasterCard

WorldPoint LA Filial Argentina *Tel. (5411) 4808 0292 (Rotativo)*
ventas@eworldpoint.com | www.eworldpoint.com



Línea **Torivas**

El normolipemiante
para cada circunstancia clínica

Torivas®

ATORVASTATIN

La Estatina MÁS EFICAZ en Dislipemias

Presentaciones

Torivas 10 mg:
Envases con 20, 30 y 60 comprimidos ranurados.

Torivas 20 mg:
Envases con 30 y 60 comprimidos ranurados.

PAMI 50% IOMA



TORIMIBE®

• ATORVASTATIN • EZETIMIBE

DOBLE ACCION
HIPOLIPEMIANTE
ahora en un solo comprimido

Presentaciones

Torimibe 10/10:
Envase con 30 comprimidos

Torimibe 20/10:
Envase con 30 comprimidos



Torivas® AT

ATORVASTATIN + AC. ACETILSALICILICO

MAYOR PREVENCION
en enfermedad aterotrombotica

Presentaciones

Torivas AT 10/81 y Torivas AT 20/81:
Envase con 30 comprimidos recubiertos ranurados de atorvastatin y 30 comprimidos recubiertos gastrorresistentes de ac. acetilsalicílico.



Recetario Solidario

VALE+ SALUD

Baliarda
Una vida con salud
www.baliarda.com.ar

Suscripción a la Revista FAC

➤ **Si Ud. no es miembro de la FAC y quiere recibir la Revista envíe sus datos a edifac@fac.org.ar**

(Costo de $150 por los 4 números del año 2008)

Si ya es socio de alguna de las Sociedades Federadas, actualice sus datos para asegurar su recepción...

...remitiendo vía mail a

edifac@fac.org.ar

la siguiente información:

Nombre y Apellido*
Domicilio*
Localidad*
Código Postal*
Provincia*
Teléfono Celular
E-mail*
Institución a la que pertenece
Cargo

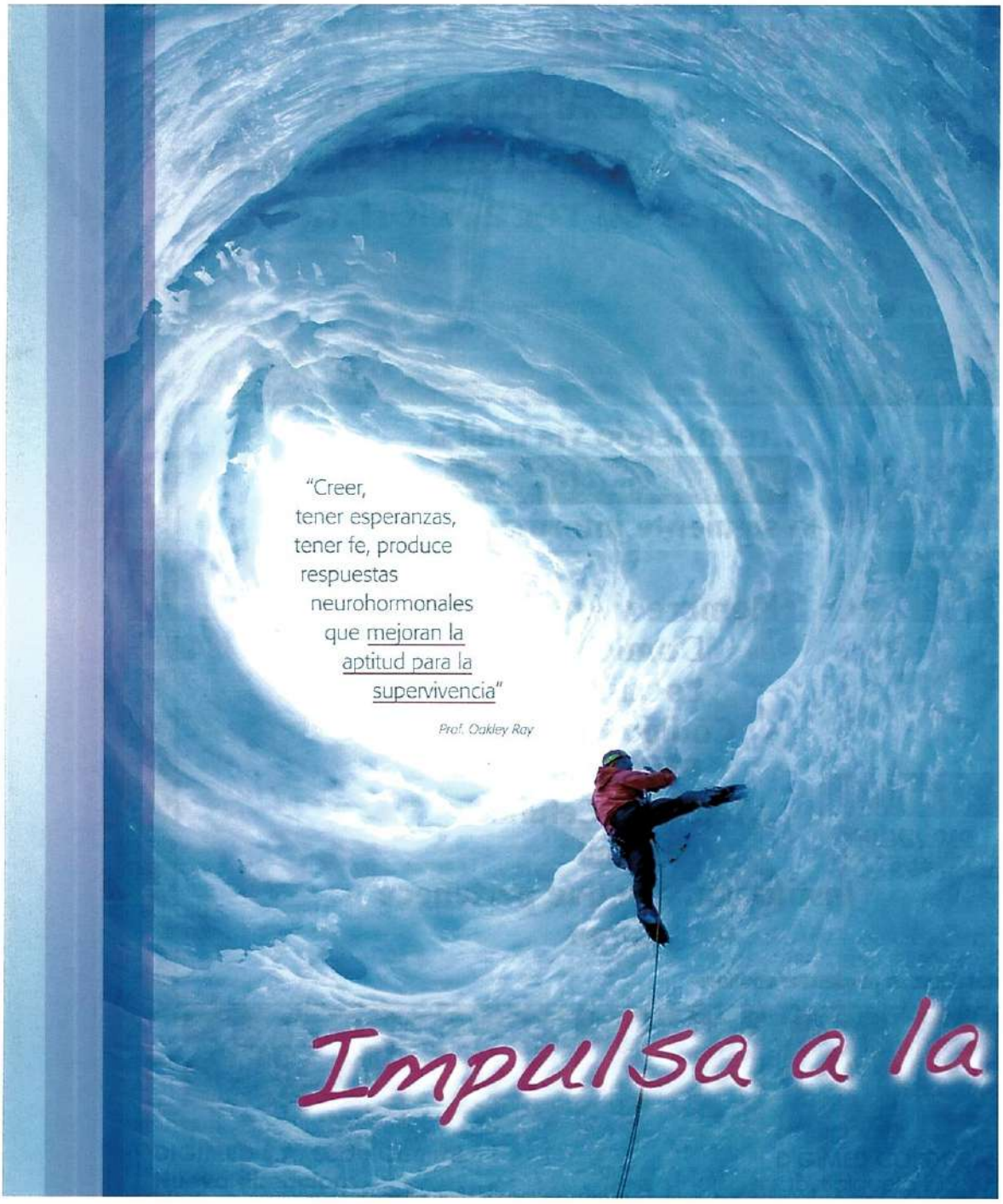
(*) Estos datos no pueden ser omitidos

Para el envío de artículos científicos, la nueva dirección es:
Bulnes 1004 - (1176) Buenos Aires - Argentina
Telefax: (011) 4866-5910 y (011) 4862-0935

FLUOXETINA

FOXETIN® 10 20

El paradigma de los antidepresivos ISRS



Impulsa a la Vida

Gador EN SNC

Presentaciones:
FOXETIN: Envases conteniendo 20, 30, 40 y 60 comprimidos ranurados.
FOXETIN 10: Envase conteniendo 30 comprimidos ranurados.

PAMI · VALE + SALUD · IOMA · RECETARIO SOLIDARIO

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



El vino ha sido parte de la cultura humana desde hace unos 6.000 años, los antecedentes históricos lo confirman y desde esos tiempos siempre lo relacionaron con la buena salud y longevidad.

Piner es el primer vino a nivel mundial que puede ofrecer sabores placenteros y buena salud con un consumo moderado, gracias a su certificación de PODER ANTIOXIDANTE TOTAL *avalado por la Federación Argentina de Cardiología.*

Piner es el vino que cambiará el concepto del vino para todos.

PINER

El vino de la vida.



www.vinospiner.com.ar
Bodega Pastor Manfredi Tel. (5411).4644.5046

GLIOTEN

ENALAPRIL 2,5 - 5 - 10 - 20

TODAS LAS ALTERNATIVAS

LA CALIDAD DE SIEMPRE

Presentaciones:

- Glioten 2,5mg
- Glioten 5mg
- Glioten 10mg
- Glioten 20mg

Comprimidos por 30

VALE+ SALUD

Recetario Solidario

www.bago.com www.glioten.com

LINEA CARDIOLOGICA

Bagó

Ética al servicio de la salud

FEDERACION ARGENTINA
DE CARDIOLOGIA



2009

XXVII CONGRESO NACIONAL
D E C A R D I O L O G I A

23 al 25 de Mayo de 2009
Sheraton Hotel

XXVII Congreso Nacional de Cardiología

23 al 25 de Mayo de 2009; Buenos Aires, Argentina

Sede: Sheraton Hotel, Buenos Aires

Organización Región Bonaerense

Sociedades: Oeste Bonaerense, La Plata, Buenos Aires, La Pampa, Atlántica, Necochea, Conurbano Sur, Centro-Oeste de Buenos Aires, Sierra y Centro de la Provincia de Buenos Aires

Presidente Comité Organizador
Dr. Jorge Pasca

Presidente Comité Científico
Dr. Ricardo López Santi

Inscripciones

Se realizará **únicamente** en la secretaría intra-congreso durante la realización del evento.
Los asistentes deberán presentarse en el Salón San Isidro del Hotel Sheraton, Av. Leandro N. Alem 1151, a partir del día 23 de mayo a las 08:00hs. **Forma de pago:** efectivo

CATEGORÍAS Y PRECIOS DE INSCRIPCIÓN

Inscripciones sin cargo	Inscripciones con cargo	
CATEGORÍA	CATEGORÍA	
Directivo del Congreso y Autoridades FAC	Médicos con más de 5 años	$ 250
Participantes del Programa Científico	Médicos con menos de 5 años	$ 125
Miembro Sociedad Federada FAC cuota al día (presentando recibo constancia de la sociedad)	Inscripción por día	$ 100
Estudiante (cupo limitado) (presentando libreta universitaria)	Residente o Concurrente (presentando certificación de Jefe de Servicio)	$ 50
	Acompañante	$ 30

III JORNADA DE TÉCNICOS y ENFERMEROS EN CARDIOLOGÍA

La inscripción se podrá realizar únicamente el día 25 de mayo en la secretaría intra-congreso.

CATEGORÍA	PRECIO
Técnico	$ 50
Enfermero	$ 50

Informes: inscripciones2009@fac.org.ar
Sitio Web del Congreso: www.fac.org.ar/cong2009

Fecha Límite Presentación de Resúmenes de Temas Libres: 20 de Febrero de 2009.

Información General

www.fac.org.ar/cong2009
Secretaría Permanente de la Federación Argentina de Cardiología
Bulnes 1004 - (C1176ABT) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel./Fax: (011) 4866-5910 / 4862-0935
E-mail: ealgan@fac.org.ar / sorg02@fac.org.ar
Para comunicarse con el Comité Organizador: co2009@fac.org.ar
Para comunicarse con el Comité Científico: cc2009@fac.org.ar

Información Turística

Sra. Clara Siddig: (54-11) 4326-1900
clarasiddig@omega-tour.com.ar www.omegatour.com.ar

Invitados Extranjeros



Stephen Epstein (EE.UU.)
Durante 30 años Jefe de Cardiología del National Heart Lung and Blood Institute. (NHLBI).
Más de 500 trabajos publicados.
Actualmente Jefe de Cardiología del Washington Hospital Center.
Temas que abordará en el Congreso: Nueva estrategia molecular. Agentes terapéuticos e imágenes.



Joseph Brugada (España)
Jefe de Cardiología del Hospital Clinic de Barcelona.
En 1992 describió junto a Pedro su hermano el Síndrome que lleva su nombre.
Temas que abordará en el Congreso: Síndrome de Brugada: ¿El estudio electrofisiológico es de utilidad?, Ablación hoy a la luz de la experiencia. Éxitos y fracasos y la Conferencia Plenaria.



Juan Carlos Chachques (Francia)
Cardiocirujano argentino que trabaja desde 1980 en Francia, (Hospital Broussais de París).
Reconocido por sus aportes en terapia de tipo celular. Participará en el Congreso abordando temas como: Telemonitoreo en Cardiología, Tratamiento de la Insuficiencia cardíaca refractaria y Células madre e ingeniería de tejidos para regenerar y asistir el miocardio.



C. Noel Bairey Merz (EE.UU.)
Directora Médica del Women's Health Program Preventive Cardiac and Women's Heart Centers del Cedars-Sinai Medical Center (USA).
En el Congreso desarrollará su análisis de la Prevención de Cardiopatías en la Mujer, Terapia hormonal de reemplazo y cardiopatía isquémica, Ischemic heart disease in women.



Gianni Tognoni (Italia)
Prestigioso sanitarista italiano, director del Instituto de Farmacología "Mario Negri de Milán", especialista de reconocido prestigio internacional en epidemiología comunitaria, farmacología y cardiología.



John Camm (Reino Unido)
Jefe del Departamento de Cardiología de la Escuela Médica St. George de Londres.
Temas: cardiología clínica, arritmias, electrofisiología clínica, fibrilación auricular.

Alexánderson, Erick (México) - Morillo, Carlos (Canadá) - Forster, Estrella (EE.UU.) - Palmaz, Julio (EE.UU.) - García, Mario (EE.UU.) - Panza, Julio (EE.UU.) - Grove, Ximena (Chile) - Pérez Riera, Andrés (Brasil) - Krakover, Ricardo (Israel) - Staff, Carlos (Panamá) - López, Marta (Cuba)
Vannan, Manni (EE.UU.) - Miranda, Wanda (Puerto Rico) - Vigo, Jorge (Perú) - Vitola, João (Brasil)

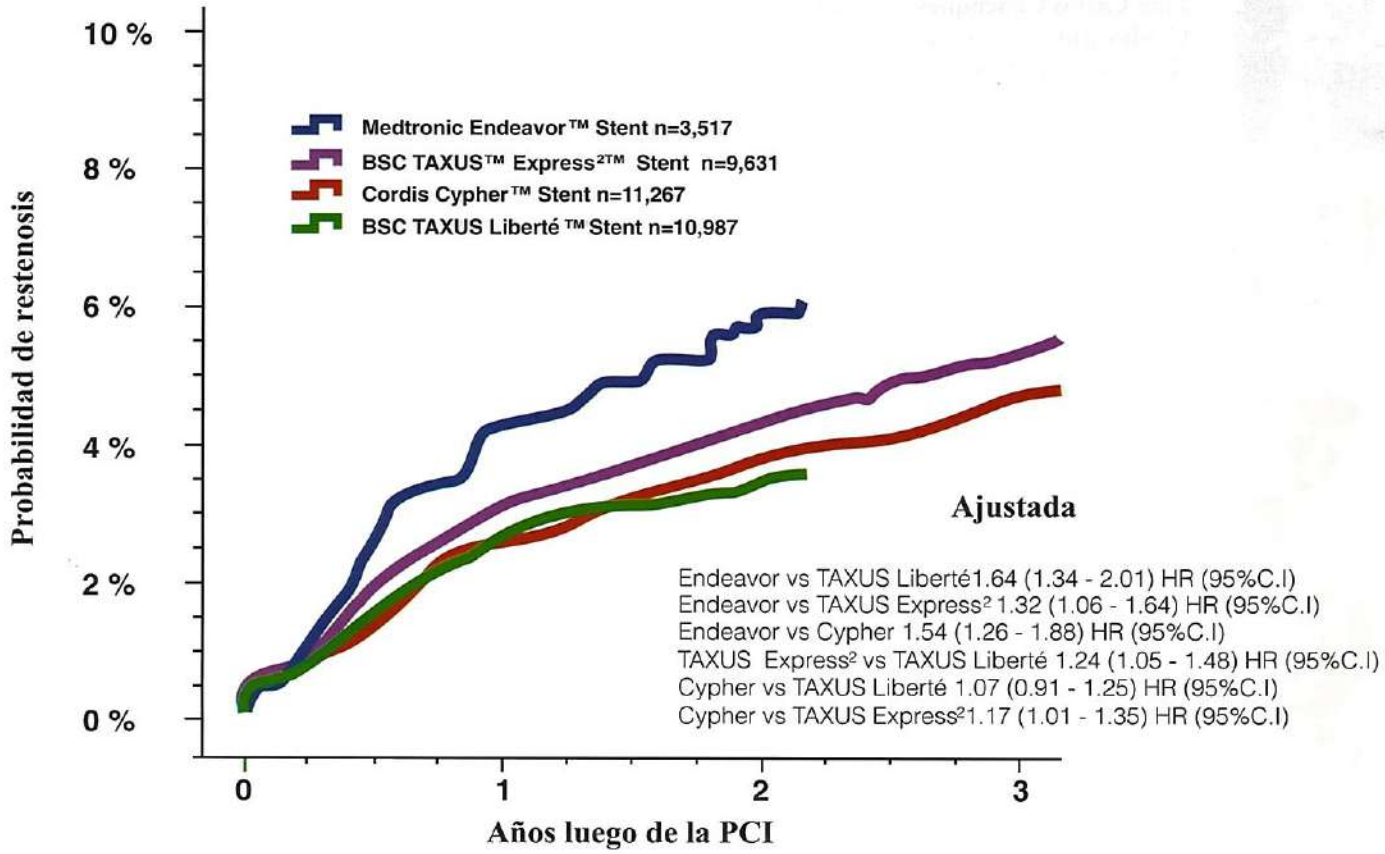
XVII Reunión de la ISHR, Sección Latinoamericana

Anderson, Mark E. (EEUU)
Copello, Julio (EEUU)
Escobar, Ariel (EEUU)
Hajjar, Roger (EEUU)
Hatem, Stéphane (Francia)
Reyes Caorsi, Walter (Uruguay)
Rubbo, Homero (Uruguay)

No todos los DES son iguales
Registro SCAAR

Boston Scientific

El stent TAXUS Liberté tiene menos restenosis en resultados de pacientes en "mundo real" luego de 3 años vs. otros stents con droga



Presentación realizada por Steven James MD, en el ACC 2008. TAXUS™ Express2™ y TAXUS Liberté™ son marcas registradas de Boston Scientific Corp. Endeavor™ es una marca registrada de Medtronic Corp. Cypher™ es una marca registrada de Cordis, JNJ.

CV 2340 AR Sp 05/08

En la búsqueda de una identidad colectiva de investigación en la Federación Argentina de Cardiología: una oportunidad a medida del presente y del futuro

GIANNI TOGNONI

La hipótesis que guía las reflexiones de este texto podría ser acogida como una propuesta de investigación, como el *background* de cualquier protocolo que se propone como un instrumento operativo para un proyecto. Por una parte, la hipótesis es muy sencilla, en cierto sentido hasta obvia; pero también podría ser considerada provocativa, según la interpretación.

Mi condición de ser, a la vez, una persona ajena y un compañero de camino de la FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA, me permite correr el riesgo de compartir esta hipótesis-propuesta en los siguientes términos:

— la situación actual de la producción y disponibilidad de conocimientos en el área cardiovascular tiene características singulares que permiten, y hasta exigen, que una sociedad científica manifieste abiertamente su propia identidad colegiada para ejercer una estrategia de proyectos de investigación. Estos deben ser capaces de participar a grandes redes colaborativas de socios y enfrentar problemas de relevancia clínica, epidemiológica y de salud pública.

El marco referencial que da sostén a esta hipótesis-propuesta (tanto su obviedad como su carácter provocativo) puede ser entendido teniendo en cuenta algunos datos de hecho:

1. Como bien documenta Carlos Tájer en su artículo en este número de la Revista[1], nos encontramos (particularmente en el área cardiovascular) en un tiempo saturado de "evidencias" acerca de lo que se debería hacer en relación con intervenciones y problemas específicos, pero al mismo tiempo estamos huérfanos en relación con dos grandes preguntas:

a) ¿cuál es el grado de transferibilidad y de impacto de las evidencias "controladas" sobre las poblaciones reales, no controladas, que constituyen el objeto obligatorio y cotidiano de las actividades hospitalarias y ambulatorios de los médicos?

b) ¿con qué estrategias se deben afrontar y valorar, en términos de *outcomes*, los problemas y las situaciones complejas (tanto clínicamente como en relación con los contextos de vida-asistencia de las poblaciones) para los cuales las evidencias no han sido ni siquiera exploradas?

Es claro que ambas preguntas, que son absolutamente generales, son aún más pertinentes en países como la Argentina, en donde conviven dos características extremas en el área cardiovascular: la de la utilización de las más avanzadas competencias tecnológicas y la de las más profundas desigualdades sociales y asistenciales.

2. La comunidad científico-asistencial argentina (es importante que los dos componentes del término sean leídos como uno) ha demostrado la capacidad de producir conocimientos originales e innovativos, tanto a nivel clínico como epidemiológico, tanto como parte de grupos internacionales de investigación como por iniciativas autóctonas.

3. A nivel internacional, y específicamente en este año, es interesante subrayar que a la ya clásica presentación del área cardiovascular como la dominante desde el punto de vista de la carga global (y regional) de enfermedad[2], se asocia una relectura que ensambla esta carga con los determinantes sociales de la salud, particularmente visible en la presentación de los documentos de la comisión creada *ad hoc* por la Organización Mundial de la Salud y presidida por un protagonista indiscutido de la epidemiología cardiovascular, como lo es Sir Michael Marmot[3]. La importancia de esta encrucijada entre variables estrictamente médicas y aquellas que hacen referencia no tanto a los estilos sino a los contextos de vida, hace notar aún más la cantidad de resultados neutros (e incluso decididamente negativos) de los grandes ensayos que han transformado a las más importantes revistas médicas (desde *Lancet* hasta el *New England Journal of Medicine*) en revistas de artículos negativos. De hecho, tanto en el área cardiovascular como en el de la diabetes, existe una sensación de inmovilidad que no permite vislumbrar grandes novedades en el corto o mediano plazo.

4. Este cuadro de referencia podría ser completado con dos últimas menciones a la literatura que parecen particularmente pertinentes para introducir las propuestas de las que habíamos partido. La primera es la

Dirección postal: Gianni Tognoni. Via Nazionale N° 8. 66030 Santa Maria Imbaro (CH). Italia.
e-mail: tognoni@negrisud.it
La versión digitalizada de este trabajo está disponible en www.fac.org.ar

reciente creación, por parte de *Circulation*, de una sección de *Outcome Research*. Esta sección formaliza esta metodología no como una actividad menor y descriptiva, sino como una metodología de investigación con autonomía propia. Una forma de explorar, de manera explícita, las variables asistenciales y de contexto sociocultural que permiten o impiden entrar en la práctica a las evidencias controladas, para cambiar de manera sustancial la historia natural de las patologías cardiovasculares. La segunda mención es la de un interesante editorial del *British Medical Journal*[4] que hace referencia, explícitamente, a la necesidad de investigar la transferencia de los resultados de la investigación en evidencias clínicas (*translational research*). Esta actividad resulta prioritaria e innovativa para escapar de la trampa y la ilusión de una medicina basada en evidencias como punto de llegada en sí mismo. Las evidencias no son un punto de llegada ni un catálogo de recomendaciones que deben ser cumplidas, sino más bien un punto de partida de preguntas que dirimen cuestiones de salud pública.

Esta larga fundamentación de las hipótesis permite ser más sintético a la hora de la formulación de las propuestas que pretenden dar con ejemplos, que deberían ser fácilmente transferibles a la práctica, un cuadro de operaciones y una agenda de trabajo posible para una sociedad científica como la Federación Argentina de Cardiología (FAC).

1. La posición institucional y la distribución territorial de la FAC la convierten en una protagonista natural de un *translational research* que permitiría producir y mantener actualizada (funcionando como un observatorio permanente) una "epidemiología asistencial" de la situación cardiovascular de la Argentina, focalizándose en problemas claves de la prevención, prestación de servicio y *outcomes*. El pasaje conceptual (que resulta inmediatamente operativo) es el pensarse concretamente no como una suma general de lugares y equipamientos sino como una red que, de hecho, representa (y por eso puede describir, conocer y contar) la historia de las patologías cardiovasculares: la de su capacidad/incapacidad de prevención, la del acceso de poblaciones a los tratamientos, la de la evitabilidad de eventos que la "medicina basada en la evidencia" ha demostrado que se pueden evitar. Considerarse, y actuar, como una red productora de conocimientos posibles (y, por lo tanto, obligatorios) significa asumir una identidad de investigación capaz de generar una epidemiología (y, en consecuencia, una comprensión y gestión de problemas) que hoy no existe.

La epidemiología clásica, la descriptora de frecuencias, distribuciones y asociaciones, deja a un lado la historia de las poblaciones reales, que son el resultado de encuentros cruzados entre aspectos médicos y de contextos de vida (de lo cotidiano y de la asistencia) que representan el lado faltante del conocimiento. Una epidemiología asistencial asumida como identidad de investigación, normal y permanente, por parte de una sociedad científica cambia completamente el paradigma de la investigación epidemiológica y clínica, que en la actualidad está limitada y concentrada en proyectos *ad hoc*, como Framingham[5], INTERHEART[6] o CARMELA[7]. Los proyectos epidemiológicos de este tipo son como los ensayos clínicos: producen un conocimiento en sí mismo. Cuentan lo posible. Pero no cuentan ni modifican en el tiempo debido la realidad de las mayorías. Dan un conocimiento expuesto a la fragmentación, al empirismo, a la "opción" de aplicarlos. Una FAC constituida en protagonista-autora de un observatorio que combine, en la Argentina, lo arriba mencionado en relación con la mirada del GBD[3] y de los SDH[2] es una hipótesis-propuesta que la pondría a la vanguardia de las sociedades científicas. Es una hipótesis-propuesta posible: obvia y provocativa. Sobre la que vale la pena elegir.

2. Naturalmente complementaria de la hipótesis propuesta de red de epidemiología asistencial (que es el instrumento que permite conocer los denominadores de las prioridades y necesidades) es la de poder asumir, con un rol específico y original, el hacerse cargo de un desempeño institucional en la experimentación multicéntrica que tenga como objetivo no solamente los fármacos o las intervenciones sino también las estrategias de asistencia. Estas son preguntas a las que aún faltan respuestas confiables a medida de la Argentina (y/o de provincias o poblaciones en especial situación de vulnerabilidad). El modelo DIAL[8], propuesto por el grupo GESICA, representa en este sentido un caso didáctico. La posibilidad-necesidad de encontrar las implicaciones deberían ser consideradas seriamente. Los temas en los cuales podría ser aplicada la lógica DIAL (valoración prospectiva con metodologías simples del impacto de estrategias sobre cuestiones de salud pública) no son difíciles de identificar. La declaración y adopción de tal modelo podría convertirse en un modo original de integración de la programación institucional de la actividad de la FAC con la de un plano de acción que cada año tome, al menos, un problema aún no resuelto, a partir del cual hacer un ensayo o un estudio observacional comparativo de prácticas.

Un tema de relevancia y pertinencia particularmente interesante lo constituye el de una estrategia de *polypill*. Este argumento ya fue discutido en la Argentina, en ocasión del Congreso Mundial de Cardiología de 2008, en el cual se presentó una propuesta muy avanzada que podría ser incorporada como un modelo de aplicación listo para iniciarse[9]. Además, este protocolo permitiría cambiar, en un sentido muy innovador, la relación de la FAC con el mercado de los fármacos ("de marca" y genéricos) y le permitiría ponerse en el desafío de producir investigación clínica independiente. La

valoración comparativa de estrategias para la gestión de pacientes con patologías complejas (diabetes y/o EPOC y/o depresión y/o edad) en fuerte relación con la medicina general y/o como promotores de salud en una lógica de epidemiología comunitaria constituye otro gran tema aún pendiente de respuestas articuladas y precisas.

3. Sé, porque he sido participado, que el eterno acompañante de la cardiología argentina (el Chagas) es un área que ha sido explícitamente asumida por un grupo de trabajo de la FAC como un área prioritaria de intervención. Sé también que hay otros grupos de trabajo que están creando protocolos activamente. Sin embargo, no puedo dejar de mencionarlo aquí, no sólo por el significado para la salud pública, sino por el simbolismo de este tama para una sociedad como la FAC. El Chagas representa a la perfección el desafío de identidad (obvia y provocativa) que enfrenta la cardiología (con formas y con argumentos distintos) en diversas partes del mundo. Hay realidades que están sobredocumentadas, demasiado discutidas, pero que vuelven cíclicamente sólo para recordarnos que no tenemos respuestas. Parece que se espera siempre que estas cuestiones entren en una lógica de mercado para tomarlas en serio e insertarlas en un agenda de investigación clínica. En el otro extremo del Chagas (por el tipo de problemas) se encuentran la hipertensión pulmonar y la comorbilidad entre insuficiencia cardíaca y EPOC. Parecería que el derecho de las personas-poblaciones que sufren estos problemas no tiene un horizonte de resolución. Entre las tantas cosas que se pusieron de moda en los congresos de cardiología, figura la discusión sobre cuestiones éticas. El Chagas y algunas otras situaciones huérfanas son un recordatorio para una sociedad científica (y más aún para los individuos) de que la ética no es un debate sino una cultura de adopción, a través de la investigación, del derecho a la vida.

Bibliografía

1. Tajer C: Una era compleja en la interpretación de las evidencias científicas en cardiología. Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 276-282.
2. Ezzati M, Hoorn SV, Rodgers A, et al: Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. Lancet 2003; 362: 271-280.
3. Civil Society Report: Commission on Social Determinants of Health. Disponible en http://www.who.int/social_determinants/resources/cso_finalreport_2007.pdf (Accedido en Noviembre 6 de 2008.)
4. Lean ME, Mann JL, Hoek JA, et al: Translational research. From evidence based medicine to sustainable solutions for public health problems. BMJ 2007; 337: a863.
5. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, et al: Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study. Am Heart J 2000; 139: 272-281.
6. Yusuf S, Hawken S, Oupoon S, et al: Effect of potentially modifiable risk factors with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004: 364: 937-952.
7. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, et al, on behalf of CARMELA Study Investigators: CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. Am J Med 2008; 121: 58-65.
8. GESICA Investigators: Randomised trial of telephone intervention in chronic heart failure: DIAL trial. BMJ 2005; 331: 425-427.
9. The PRIME Study: Primary prevention of cardiovascular events using a popypill and telephone intervention. Working paper.

Un poco de conocimiento es algo muy peligroso. Y abunda. ALBERT EINSTEIN

Una era compleja en la interpretación de las evidencias científicas en cardiología

CARLOS TAJER

La investigación clínica centrada en ensayos de grandes dimensiones con preguntas sencillas ha generado un cuerpo importante de pruebas científicas que facilitan la práctica de la cardiología "basada en evidencias" en muchos ámbitos de la patología. Este camino ha consolidado a la investigación basada en redes multicéntricas financiadas por la industria farmacéutica como principal fuente de generación de "evidencias". La dificultad para la introducción de nuevos agentes terapéuticos en el tratamiento de patologías que ya cuentan con tratamientos útiles se ha acentuado en los últimos años, y asistimos progresivamente a una modificación de los diseños e interpretación de los ensayos que ya no responden preguntas tan sencillas (¿la estreptoquinasa reduce la mortalidad del infarto?). Cada vez son mayores los síntomas de esta dificultad. Como ejemplos, muchos ensayos están más orientados al fármaco que al paciente, las agencias de evaluación permiten el surgimiento de dispositivos o drogas evaluadas sólo por sus acciones farmacológicas (*stent* que previene el *late loss*, fármaco que baja el colesterol) sin evaluación de su relevancia clínica, y se hacen cada vez más comunes los diseños menos potentes para generar verdades médicas como los ensayos de no inferioridad. Paralelamente observamos con preocupación creciente que ensayos con resultados de muy escasa relevancia son defendidos con "trucos" conceptuales (análisis de subgrupos, desvalorización de efectos adversos, interpretaciones curiosas), y que continúan y crecen los "escándalos" cuando drogas de amplia difusión comercial como el rofecoxib en su momento, y actualmente la rosiglitazona y el ezetimibe, son cuestionadas en su utilidad clínica y su riesgo potencial. La comunidad debe recuperar su independencia de juicio fuertemente condicionada por conflictos de intereses económicos y orientarse a una investigación basada en los intereses genuinos del paciente y la comunidad.

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 276-282

Palabras clave: Investigación clínica. Cardiología basada en evidencias. Diseños. Interpretación de ensayos.

La introducción del pensamiento de la medicina basada en la evidencia ha tenido su principal escenario en la Cardiología. La propuesta teórica del Grupo de Oxford acerca de la necesidad de ensayos de grandes dimensiones con preguntas sencillas[1] dio un gran impulso a los estudios multicéntricos. Planteando interrogantes claves para la toma de decisiones en patologías comunes, el proyecto fue concretado en una escala inimaginable y contribuyó a un avance científico acelerado. El tratamiento de la cardiopatía isquémica aguda y crónica, el manejo de la presión arterial, el colesterol y la insuficiencia cardíaca, entre otros, pueden hacerse hoy sobre pruebas científicas (evidencias) sólidas, y contribuir a prolongar la vida y a mejorar la calidad de vida[2].

El escenario de la investigación clínica multicéntrica en cardiología ha cambiado enormemente en este tiempo. En un principio, los estudios contaron con un apoyo mínimo o nulo de parte de la industria farmacéutica, como en el caso de los proyectos ISIS y GISSI; paulatinamente asistimos a su adopción como principal herramienta de introducción de nuevos fármacos por la propia industria, con la consolidación de gigantescas estructuras en las que intervienen las figuras líderes, o que devienen líderes sobre la base de estos desarrollos, con costosos sistemas de monitorización y elevadas remuneraciones.

En los últimos años hemos desarrollado una aplicación, denominada Evi-Cardio[3], que resume los *abstracts* de los trabajos que, a nuestro juicio, contribuyen a la práctica cardiológica basada en evidencias[4]. A pesar de las decenas de miles de publicaciones de la especialidad, cada año se suman no más de sesenta u ochenta

Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica (GEDIC).
Dirección postal: Carlos Tájer. GEDIC. Rivadavia 2358, PB "4". 1034 Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina
e-mail: ctajer@fibertel.com.ar

La versión digitalizada de este trabajo está disponible en www.fac.org.ar

ensayos, y la mayor parte de ellos de poca relevancia práctica. Las novedades impactantes son cada vez más escasas. Incluso muchas lecturas generan dudas sobre el sentido clínico del proyecto y la interpretación, a veces caprichosa, de las conclusiones.

Hace tres años, Ioannidis publicó un artículo que causó un gran revuelo en el ambiente "metodológico"[5]: se preguntaba por qué la mayor parte de lo que se publica resulta falso, en el sentido de que sus conclusiones no se repiten luego en ensayos confirmatorios. Sobre la base de esta propuesta, desarrollé una conferencia titulada *Lo falso y lo verdadero en las publicaciones médicas*, incluida hoy como capítulo en el libro *Evidencias*[6]. En la Tabla 1 resumo los escenarios conceptuales, entre otros que pueden abordarse en esta problemática, e intentaré actualizar y expandir algunos temas debatidos en ese texto, partiendo de ensayos publicados en los últimos meses.

EL PROBLEMA ACTUAL PARA LA INCORPORACION DE NUEVOS FARMACOS

He comentado que el primer cambio notable es que la mayor parte de la investigación clínica, en particular en redes multicéntricas, es financiada actualmente por la industria farmacéutica dentro de sus planes de investigación y desarrollo. A fines del 80 y durante la década del 90 esta colaboración rindió grandes frutos, con la incorporación de un amplio arsenal terapéutico. Las estatinas, los nuevos betabloqueantes, en particular en el escenario de la insuficiencia cardíaca, los inhibidores de la enzima convertidora, los antiagregantes, las heparinas de bajo peso molecular, los inhibidores de la glicoproteína IIb IIIa, el clopidogrel, diferentes trombolíticos, los resincronizadores y cardiodesfibriladores, los *stents*, han sido aportes de inmenso valor y aplicación práctica.

Desde otro ángulo, diferentes analistas han concluido que la industria farmacéutica es una de las más rentables, con una elevada tasa de ganancia para sus accionistas, en coherencia con la incorporación de estos y otros descubrimientos en un contexto de costos crecientes para la atención de la salud. Estos analistas señalan también que la tasa de ganancias ha comenzado a disminuir en la primera década del nuevo siglo[7,8]. Se han propuesto como motivos el hecho de que muchos de los escenarios de la patología clínica ya están cubiertos por una multiplicidad de fármacos útiles, como el caso de la hipertensión arterial, lo cual dificulta el desarrollo de nuevos fármacos y eleva el costo de su investigación. Esta falta de nuevos fármacos estrellas frente al vencimiento de las patentes de drogas de alta rentabilidad, *blockbusters* en el lenguaje de la industria, culminó en un proceso de megafusiones industriales en busca de proyectos potencialmente exitosos en las denominadas *pipe-lines*, es decir, las líneas de moléculas en investigación.

TABLA 1

ESCENARIOS DE POSIBLES FALSEDADES EN EVIDENCIAS CARDIOLOGICAS

- Fraude: falsificación y fabricación de datos
- Ocultación y manipulación extrema de datos
- Verdades fisiopatológicas, puntos finales sustitutos y falsedades clínicas
- Las p muy significativas de los ensayos de pequeñas dimensiones
- Verdades epidemiológicas pero falsedades clínicas
- Subgrupos verdaderos pero beneficios falsos
- Enfermedades falsas
  Evento a medida verdadero pero problema clínico no aclarado
  El infarto a medida
  Curación verdadera de una enfermedad a medida (falsa)

El tema es preocupante, y se han publicado propuestas superadoras desde el ángulo de los inversores, proponiendo subsidios y apoyo de parte del Estado para poder mantener la actividad y el progreso de los grandes de la industria[9], y en forma general seguir destinando fondos importantes a la investigación clínica que, en caso de no ser rentable, se volcarían a otras inversiones.

INVESTIGACION ORIENTADA AL PACIENTE O AL FARMACO

Muchos de los ensayos se orientan conceptualmente más al posicionamiento del fármaco que a los intereses específicos del paciente o de la comunidad. Macchia y Tognoni[10] han discutido *in extenso* este problema en el contexto de la evaluación de drogas en hipertensión pulmonar. Curiosamente, ninguno de los fármacos investigados, todos de costo elevado, ha demostrado reducir la mortalidad, y su introducción ha partido de la capacidad de modificar variables fisiopatológicas. Se observa la paradoja de que varios ensayos han sido detenidos por los comités de ética por evidencias claras de ventajas respecto del placebo; sin embargo, cada nuevo fármaco se prueba nuevamente contra placebo, con puntos finales fisiopatológicos, en lugar de hacerlo contra los fármacos previos, presuntamente efectivos, o en la búsqueda de eventos relevantes.

LIMITACIONES METODOLOGICAS DE LOS ENSAYOS DE NO INFERIORIDAD

Otra manifestación de que la investigación está más orientada al fármaco que al paciente es la proliferación de ensayos de no inferioridad, diseño con varias limitaciones metodológicas. La primera es la elección del límite de no inferioridad sobre lo cual no hay consensos sólidos. La segunda es la dificultad para asegurar la constancia del efecto de la droga que es tomada como control activo.

Un ejemplo de la dificultad para la interpretación de

estos ensayos, aun con un sofisticado diseño metodológico, ha sido la publicación reciente de los estudios ONTARGET[11] y TRASCEND[12]. Para la comparación de no inferioridad, se tomó como base el estudio HOPE[13], que concluyó que el ramipril reducía los eventos cardiovasculares en pacientes con alto riesgo de desarrollo de eventos. El mecanismo del beneficio ha sido fuertemente discutido. Algunos lo atribuyen a un efecto antiateroesclerótico y otros piensan que sólo se debe a una disminución de la presión arterial. En apoyo de esta última línea argumental, el estudio VALUE[14] demostró que la amlodipina, que carece de acción antiateroesclerótica, presentó ventajas en la prevención del infarto respecto del valsartán, que en teoría sí los tendría. La explicación fue simple: la amlodipina fue mejor antihipertensivo durante los primeros meses de tratamiento.

El resultado central del estudio ONTARGET confirmó que el telmisartán no es inferior al ramipril en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo. Esto permite inferir, en primera instancia, que ambos ofrecen la misma protección vascular. Sin embargo, una rama separada del ensayo comparó al telmisartán contra placebo en pacientes que no toleraban el ramipril por razones menores. El resultado de este estudio (TRASCEND) fue sorprendente: el telmisartán no fue superior al placebo en el punto final principal (infarto, muerte, accidente cerebrovascular o internaciones). Como consecuencia lógica, si el telmisartán no es superior al placebo, y el ramipril es igualmente potente que el telmisartán, es posible pensar que, con los tratamientos actuales, el ramipril tampoco aporta un beneficio antiateroesclerótico ni preventivo en estos pacientes. Es decir que ambas drogas tendrían un pobre efecto de protección vascular, menor al estimado en el estudio HOPE. La constancia del efecto del ramipril quizá no esté conservada en pacientes tratados de manera diferente a una década atrás, con el uso más masivo de estatinas y un control más estricto de la presión arterial.

Esta forma de análisis constituye una crítica tal vez exagerada, pero refleja el estado de confusión y la dificultad para obtener conclusiones para la práctica clínica, aun en ensayos de excelente diseño y gran número de pacientes.

Otro aspecto polémico refiere a la base ética de los ensayos de inferioridad (no es el caso del ONTARGET) en los que se compara una droga estándar, cuyo beneficio está sólidamente documentado, con una droga nueva que se estima no será superior en su efecto central, pero presenta otras ventajas que pueden ser relevantes (menos efectos adversos, mayor facilidad en la vía de administración). Si estos eventuales beneficios no son convincentes ¿cuál sería la razón para que un paciente sea tratado con un fármaco que, en el mejor de los casos, sólo será igual al tratamiento en curso? Esta estrategia ha sido designada con la denominación de *me-too*, es decir, la necesidad, por razones comerciales, de introducir un fármaco, de patentamiento propio, de un grupo similar en un contexto integrado por múltiples agentes útiles.

EL PROBLEMA DE LAS CONCLUSIONES, LAS INFERENCIAS Y EL DOBLE ESTANDAR

En una etapa de aceleración de los ritmos vitales, con la vertiginosa velocidad de circulación de los datos, las lecturas son cada vez más breves. Mucho más en el ambiente médico, ávido de mensajes digeridos. En ese sentido, las conclusiones de los *abstracts* de los trabajos fundamentales constituyen, en muchas ocasiones, "sentencias" que serán citadas como fuentes de verdad. Sin ánimo de agotar el tema, referiré tres ejemplos donde esta validez es muy dudosa.

Rosiglitazona en el estudio DREAM

En este ensayo se administró rosiglitazona *versus* placebo a pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes, y se observó que el tratamiento durante dos años se asoció con una menor aparición de diabetes[15]. La relevancia de esta afirmación ha sido muy cuestionada, pero lo que me interesa aquí es el tratamiento que hizo el *abstract* de las complicaciones cardiovasculares del fármaco, que han llevado a su cuestionamiento y eventual retiro del mercado al ser confirmadas en otros estudios y metaanálisis[16]. En este *abstract* se afirma que (cito textualmente, en inglés) *cardiovascular event rates were much the same in both groups, although 14 (0.5%) participants in the rosiglitazone group and two (0.1%) in the placebo group developed heart failure (p = 0.01)*. Cuando se consulta la tabla de eventos cardiovasculares, se observa que la incidencia fue de 2,9% *vs* 2,1%, el RR 1,37 (IC95% 0,97-1,94), con un valor p = 0,08.

Que un evento adverso no sea significativo no implica que sea *much the same*, es decir, muy similares. Como se puede apreciar, el riesgo fue 37% mayor y el intervalo de confianza va de una disminución de eventos cardiovasculares del 3%, en el mejor de los casos, a un incremento de casi el doble. Como es lógico suponer, si se explicara a los pacientes y a los médicos este hallazgo, la propensión al uso del fármaco sería mucho menor. Como varios autores han señalado al respecto, *ausencia de evidencia definitiva de efecto adverso* no implica *evidencia definitiva de ausencia de efecto adverso*.

Clopidogrel en la prevención primaria y secundaria

El estudio CHARISMA[17] tuvo un diseño doble ciego comparando aspirina *versus* la asociación de aspirina y clopidogrel en pacientes con elevados factores de riesgo o antecedentes de patologías cardiovasculares. El riesgo relativo de evento principal fue 0,93 (IC95% 0,83-

1,05) y no se evidenciaron beneficios en ningún subgrupo definido por protocolo. Luego de conocer los datos, se reagrupó a los pacientes según presentaran sólo factores de riesgo o "aterotrombosis clínicamente evidente". En esta reagrupación, el agregado de clopidogrel fue perjudicial en el primer grupo y beneficioso en el segundo. Aunque el hallazgo puede ser considerado válido para elaborar una hipótesis para estudios futuros, los autores lo volcaron como dato de relevancia en las conclusiones del *abstract*: "En este ensayo existió una sugerencia de beneficio del tratamiento con clopidogrel en pacientes con aterotrombosis sintomática y una sugerencia de daño en pacientes con factores de riesgo múltiple. En forma global, clopidogrel con aspirina no fue significativamente más efectiva que la aspirina sola en la reducción de la incidencia de infarto de miocardio, ACV o muerte cardiovascular".

Esta actitud fue duramente criticada por el editorialista[18] y más aún por Robert Califf[19]. Transcribo sus palabras: "Los investigadores buscan muchos subgrupos en un ensayo y encuentran uno que parece promisorio. En forma retrospectiva siempre puede encontrarse una racionalidad fisiopatológica para explicar los hallazgos. La historia alrededor de este pretendido subgrupo puede entonces ser vendida al público". Comentario lapidario.

Aspirina-dipiridamol en el estudio de no inferioridad con clopidogrel

El estudio incluyó 20.332 pacientes y evaluó si la combinación de 25 mg de aspirina con 200 mg de dipiridamol demostraba no inferioridad al ser comparada con clopidogrel en la prevención secundaria de accidente cerebrovasular isquémico, en pacientes que ya habían presentado un episodio. El límite de no inferioridad fue establecido en 1,075 y no fue alcanzado por el resultado del ensayo: 9% de eventos en el grupo aspirina-dipiridamol *vs* 8,8% con clopidogrel; HR 1,01 (IC95% 0,91-1,11), con el agregado de una mayor tasa de hemorragias y hemorragia intracraneal respecto del clopidogrel, ambas estadísticamente significativas.

La conclusión publicada del estudio fue sorprendente: "El ensayo no alcanzó los criterios definidos de no inferioridad pero mostró una tasa similar de ACV recurrente con aspirina-dipiridamol y con clopidogrel. No existe evidencia de que alguno de los dos tratamientos fuera superior al otro en su efecto de prevención de ACV recurrente".

Esta conclusión tergiversa el sentido de los ensayos de no inferioridad: si no alcanzó el margen establecido implica que no se ha demostrado que la asociación de aspirina-dipiridamol no sea inferior, y por lo tanto debemos considerar la hipótesis alternativa: la asociación es inferior de acuerdo con los márgenes establecidos y no puede proponerse su uso en reemplazo del clopidogrel en la prevención de accidentes cerebrovasculares. En este caso con el agravante de una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas.

Esta actitud no surge de un desconocimiento de los autores de las reglas básicas de los ensayos de no inferioridad, puesto que varios de ellos eran expertos y docentes del tema, sino probablemente de un no mentir sin decir la verdad de la forma como debe ser expresada, dejando obviamente un margen a la explotación comercial de la asociación que resultó perdidosa en el ensayo. Los resultados tampoco señalan de manera definitiva que la combinación no sea útil en referencia al clopidogrel; quizá el margen de no inferioridad establecido fue muy estricto, pero lo concreto es que no pudo cumplir el objetivo de no inferioridad de acuerdo con las reglas de juego preestablecidas, norma básica de los ensayos clínicos.

LOS ESCANDALOS DE LOS ULTIMOS AÑOS

Como es lógico, en el proceso de introducción de nuevos fármacos muchas veces no se cumplen las expectativas médicas ni comerciales. Tal vez lo que más nos ha golpeado en los últimos años es la profusión de ejemplos de drogas o dispositivos aparentemente seguros que, en forma inesperada, se asocian con un incremento de la morbimortalidad. En algunos de esos casos la circunstancia fue ocultada, manipulada, y, en todos, combatida, por un ejército de intereses, suscitando escándalos que fueron ampliamente recogidos por los medios masivos de difusión.

Algunos casos paradigmáticos han sido el rofecoxib, y luego otros coxibes, los *stents* con drogas y actualmente las glitazonas, y en ciernes la asociación ezetimibe con estatinas.

Resumiré brevemente la esencia de estos escándalos.

a) **Rofecoxib**. Se publicó un ensayo según el cual el fármaco aventajaba a otros antiinflamatorios por su menor incidencia de complicaciones gastrointestinales. En la publicación original, en el *New England Journal of Medicine*, se omitieron varias complicaciones cardiovasculares que sí fueron enviadas a la FDA[20]. Los autores afirmaron luego que no conocían estos resultados al momento de la publicación, por no haber sido analizados, pero la dirección del *New England* demostró que los datos estaban en el *diskette* original enviado, y que habían sido borrados. Eric Topol publicó una alarma sobre estos riesgos en el JAMA[21], siendo duramente combatido por un concierto de opiniones e intereses, hasta que en un estudio de prevención de adenomas vellosos de colon, el rofecoxib fue asociado con un incremento significativo de complicaciones cardiovasculares[22]. La catarata de juicios sobre el fármaco llevó a un acuerdo indemnizatorio de miles de millones de dólares a los demandantes, y a su retiro del mercado.

b) ***Stents* con drogas**. En el Congreso Europeo de Cardiología 2006 se presentaron metaanálisis y ensa-

yos que asociaban el uso de *stents* liberadores de drogas con un incremento de la mortalidad y el reinfarto, atribuible a la oclusión abrupta del *stent* en la mayor parte de los casos luego de la suspensión del clopidogrel[23]. Cuando se cuestionó que estos hallazgos tenían para uno de los *stents* sólo una significación estadística limítrofe, Salim Yusuf afirmó, con toda razón, que no era necesaria una demostracion estadística definitiva para afirmar el riesgo de una intervención, especialmente cuando su aplicación no aporta ventajas respecto de los procedimientos previos. Posteriores análisis de la información de ensayos y registros han brindado resultados contradictorios, llevando a un replanteo de la duración del tratamiento con clopidogrel, de la necesidad de informar a los pacientes sobre el riesgo del uso del fármaco en forma prolongada, así como a un debate sobre los requisitos para la introducción de nuevos dispositivos.

El problema central es que los dispositivos fueron incorporados al mercado y usados masivamente (más de 800.000 implantes anuales sólo en los Estados Unidos) sobre la base de ensayos de pequeñas dimensiones, con duración breve, cuyo único punto final fue la reestenosis angiográfica, sin exigencias de seguridad ni estudios de largo aliento para evaluar sus efectos sobre la morbimortalidad. Aún hoy no tenemos datos que nos permitan juzgar con certeza el tema.

c) **Glitazonas**. Estos fármacos fueron introducidos en el mercado médico sobre la base de su efecto hipoglucemiante y presuntamente antiinflamatorio, apoyado en estudios de pequeñas dimensiones sin puntos finales clínicamente relevantes. Los ensayos de grandes dimensiones han resultado muy preocupantes, en particular con la rosiglitazona. En el estudio DREAM se asoció con un aumento de eventos cardiovasculares en el límite de la significación estadística, dato confirmado en un metaanálisis que incluyó ensayos no publicados[24]. Esto suscitó un gran debate, con metaanálisis contradictorios de diversos autores, un escenario inesperado en la investigación clínica.

d) **Asociación de ezetimibe con estatinas**. El ezetimibe fue introducido en el mercado sobre la base de su capacidad para reducir los niveles de colesterol, sin estudios de grandes dimensiones sobre su efecto sobre eventos cardiovasculares relevantes ni de seguridad. Esta gestión tuvo gran éxito comercial. El primer problema surgió con el estudio ENHANCE[25] que mostró que el agregado de ezetimibe a altas dosis de simvastatina redujo el colesterol LDL pero no tuvo efectos sobre la progresión de la ateroesclerosis a nivel carotídeo. La difusión de los resultados de este estudio fue demorada por un año y medio, y suscitó mucha inquietud en la comunidad científica, trascendiendo al ámbito público con investigaciones en el Senado norteamericano de por medio. El autor principal explicó a la comunidad médica que fue forzado a demorar los resultados, publicando los e-mails que enviara en su momento. En el último congreso del *American College of Cardiology* (ACC) se presentaron los resultados del ENHANCE en el acto inaugural, y acto seguido la asociación ezetimibe-simvastatina fue criticada dura y oficialmente por la falta de evidencia sobre su eficacia. El ACC recomendó la no utilización de la asociación con simvastatina por la ausencia de demostración de eficacia, lo cual repercutió en una inmediata caída de las ventas y del valor de las acciones en Wall Street[26].

En la segunda mitad de septiembre de 2008 se publicó un ensayo de la asociación ezetimibe-simvastatina que fracasó en el intento de prevención de la progresión de la estenosis aórtica[27], lo cual no resultó sorprendente dado que tampoco se había observado efecto beneficioso con otras estatinas. Lo que sí llamó la atención en este estudio fue el incremento observado en la incidencia de cáncer y de mortalidad por cáncer en el grupo que recibió la asociación respecto del que utilizó placebo. El Grupo de Oxford, integrado por quienes son, probablemente, los mejores estadígrafos del mundo, liderado por Richard Peto, analizó dos ensayos en curso con seguimientos más breves, sin confirmar el aumento de la incidencia de cáncer en general, pero sí la tendencia a un incremento de las muertes por cáncer en los dos ensayos compatibles con el inicial[28]. Su interpretación fue que los resultados no eran totalmente coherentes con asociación ezetimibe-cáncer, pero dos editoriales del mismo número del *New England Journal of Medicine*, opinan exactamente lo contrario y el tema ha ingresado a discusión en la FDA[29,30]. Por el momento, sobre la base de la información actual, parece lógico, tanto en prevención primaria como secundaria, utilizar las dosis necesarias de estatinas para cumplir los objetivos del tratamiento, y restringir el uso de ezetimibe a la falta de efecto o a la intolerancia clínica al fármaco, y no utilizarlo como una alternativa primaria de tratamiento, ya sea en forma única o combinada. La comunidad médica debe estar al tanto de esta información reciente para balancear los riesgos y beneficios en la decisión de la indicación del fármaco.

LA INTERPRETACION DE LOS EFECTOS ADVERSOS ES DIFICIL

No existen dudas metodológicas acerca de que para afirmar la eficacia de un fármaco es necesario contar con ensayos que demuestren en forma indudable su ventaja respecto del placebo, o de otras intervenciones, o por lo menos, equivalencia frente a tratamientos ya vigentes, con alguna ventaja adicional. El tema de los efectos adversos es mucho más polémico. ¿Son necesarias evidencias científicas definitivas de que un fármaco es dañino, o basta con información que indique que su tendencia es suficientemente fuerte para prevenir a la población médica y a los pacientes que lo utilizan y, en casos extremos, retirarlo del mercado?

Aquí surge, sin duda, un tema de estándares metodológicos y éticos variables.

Si pensamos en los intereses comunitarios parece bastante sencillo concluir que los médicos y la población deben ser advertidos sobre los riesgos observados, como en el caso del rofecoxib, aun cuando existan dudas sobre su validez. Si nuestra prioridad es mantener la rentabilidad empresarial, exigiremos una evidencia definitiva de daño, lo cual permitirá continuar con ventas. Por el contrario, si nuestra prioridad es el interés de los pacientes, deberíamos ser muy restrictivos en la aplicación del fármaco hasta tanto se garantice su inocuidad y alguna evidencia de eficacia.

Un ejemplo interesante, en este caso a favor de un fármaco y sobre falsedad en los temores, ha sido la rozuvastatina, que es la estatina de mayor potencia en la reducción del colesterol. Sobre la base de la trágica experiencia con la cerivastatina, inicialmente se temió una incidencia elevada de rabdomiólisis, y hubo opiniones en contra de su utilización durante varios años, con posturas muy controvertidas, reforzadas por la ausencia de ensayos sobre puntos finales clínicos relevantes. Su escrutinio posterior no confirmó el temido riesgo de afectación muscular, que se mantiene en el rango de las otras estatinas[31]; y ensayos recientes han demostrado que es la primera estatina con capacidad para reducir la mortalidad en prevención primaria, en este caso en pacientes con PCR elevada[32]. La precaución en el uso del fármaco hasta tanto se demostrara su utilidad definitiva, prefiriendo otras estatinas, obviamente produjo una limitación en las ventas iniciales, pero resultó, a mi juicio, una estrategia prudente de la comunidad. El futuro de esta droga es extraordinariamente promisorio, basado en evidencias sólidas.

EL DESAFIO DE LA INVESTIGACION INDEPENDIENTE

El último Consenso Sobre Definición Universal de Infarto de Miocardio[33] dedica la mitad de las páginas a las declaraciones de conflictos de intereses de los participantes. Es lo que cabe esperar en una era de amplio dominio de la investigación originada o financiada por la industria farmacéutica en miembros líderes de centros de investigación, pero explica, en parte, las dificultades en la interpretación de la información que surge actualmente, y mucho más de las opiniones de expertos.

Es imposible estimar qué consecuencias tendrá la crisis financiera mundial sobre la industria farmacéutica, pero cabe adivinar que las nuevas autoridades de los Estados Unidos deberán elaborar una estrategia de salud que cubra a toda la población y que se mantenga en un nivel de gastos que el sistema pueda soportar, más restrictivo que hasta ahora. Aun antes de la crisis, el *American College of Cardiology* discutió este año las características del nuevo escenario, y la necesidad de que los cardiólogos se adelanten a los hechos con propuestas adecuadas para la comunidad.

Proyectado esto a nuestra realidad, quizá sea el momento de pensar en consolidar la carrera nacional de investigación clínica y su institucionalidad en niveles de similar envergadura al del CONICET, para reorientar los proyectos a la evaluación de estrategias y su aplicación eficiente en grandes grupos poblacionales, lo cual requerirá de la participación comunitaria y de grupos independientes. Uno de estos aspectos es la validez y eficacia de los genéricos, que abarcan ya el 60% del mercado en los Estados Unidos, y un porcentaje aún mayor en Europa y Canadá[34], y que incluso puede ser una oportunidad para emprendimientos de la industria local experta en esta temática.

Me permito invitar a los lectores a un ejercicio práctico, respondiendo dos preguntas: ¿cree usted que los pacientes y la comunidad reciben todos los beneficios de las terapéuticas validadas? y ¿cómo piensa usted que, en caso de que esto no ocurra, podría corregirse la situación?

Esto define un campo muy interesante de investigación colaborativa de un diseño diferente y con un fuerte protagonismo local. Es de primordial interés generar los medios para que la energía de las nuevas generaciones de cardiólogos, ávidos por investigar, pueda canalizarse a través de problemas de interés para la población.

SUMMARY

A COMPLEX ERA IN INTERPRETING SCIENTIFIC EVIDENCE IN CARDIOLOGY

Clinical research focused on "large trials with simple questions" has generated a huge body of scientifical evidences. Several areas of clinical practice in cardiology are nowadays strongly "evidence-based". This approach has evolved to consolidated multicenter research networks financed by the pharmaceutical industry as the main source of generating evidence. Since the last years there are increasing difficulties to introduce new therapeutic agents for the treatment of conditions which already have useful therapies. In addition, trial design and interpretation are progressively changing: they no longer answer easy questions such the historical "does streptokinase reduce mortality in acute myocardial infarction?". There are many problems we are facing as symptoms of this difficulties that are increasing time after time. The following serve as examples: several trials are drug-oriented instead of patient-oriented; regulatory agencies allow the introduction of new devices or drugs that have been evaluated only by their pathophysiological actions (for example, drug eluting stents to prevent late loss, a drug to reduce cholesterol levels) without assessing their clinical relevance. Non-inferiority trials are increasingly used as source of evidence, in spite of there weakness to generate trustable medical evidences. At the same time, we are particularly concerned with the increasing publication of trials reporting outcomes of lim-

ited relevance which are defended with conceptual "tricks" (subgroup analysis, underestimation of adverse events, conflictive conclusions), and with the fact that "scandals" go on and grow when drugs widely diffused on the market, such as rofecoxib or, more recently, rosiglitazone and ezetimibe, are questioned about their clinical usefulness and potential risks. The community should regain its independence of judgment, which is strongly conditioned by economic interests, and focus on research based on genuine interests of patients and of the community.

***Key words**: Clinical research. Evidence-based cardiology. Trial design and their interpretation.*

Bibliografía

1. Yusuf S, Collins R, Peto R: Why do we need some large, simple randomized trials? Stat Med 1984; 3: 409-422.
2. Wald NJ, Law MR: A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ 2003; 326: 1419.
3. www.evicardio.com.ar
4. Doval H, Tajer C: Evidencias en Cardiología V. Buenos Aires, Ediciones GEDIC 2008.
5. Ioannidis JPA: Why most published research findings are false. PLoS Med 2005; 2(8): e124 doi:10.1371/journal.pmed.0020124.
6. Tajer C: Lo falso y lo verdadero en las publicaciones médicas que aportan las mejores evidencias. 26-62. *En*: Doval H, Tajer C: Evidencias en Cardiología V. Buenos Aires, Ediciones GEDIC 2008.
7. Pignarre P: El gran secreto de la industria farmacéutica. Barcelona, GEDISA, Punto Crítico 2003.
8. Angell M: The truth about the drug companies. Random House 2004.
9. Cutler D: The demise of the blockbuster? N Engl J Med 2007; 356: 1292-1293.
10. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, et al: A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. Am Heart J 2007; 153: 1037-1047.
11. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al, for the ONTARGET Investigators: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-1559.
12. The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators: Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled tiral. Lancet 2008; 372: 1174-1183.
13. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 145-153.
14. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al, for the VALUE Trial Group: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022-2031.
15. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trial Investigators: Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 1096-1105.
16. Singh S, Loke YK, Furberg CD: Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. JAMA 2007; 298: 1189-1195.
17. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al, for the CHARISMA Investigators: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006; 354: 1706-1717.
18. Pfeffer MA, Jarcho JA: The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA. N Engl J Med 2006; 354: 1744-1746.
19. Califf R: www.theart.org
20. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of Rofecoxib and Naproxen in patients with rheumatoid arthritis. The Vigor Study. N Engl J Med 2000; 343: 1520-1528.
21. Mukherjee D, Nissen S, Topol E: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001; 286: 954-959.
22. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al, for the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators: Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005; 352: 1092-1102.
23. Carrizo G, Pocovi A, Tajer C: Seguridad de los *stents* liberadores de droga. Rev Argent Cardiol 2007; 75: 207-214.
24. Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 2457-2471.
25. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al, for the ENHANCE Investigators: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2008; 358: 1431-1443.
26. http://www.fiercepharma.com/story/acc-panel-unleashes-vytorin-whirlwind/2008-03-31
27. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al, for the SEAS Investigators: Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med 2008; 359: 1343-1356.
28. Peto R, Emberson J, Landray M, et al: Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. N Engl J Med 2008; 359: 1357-1366
29. Drazen JM, D'Agostino RB, Ware JH, et al: Ezetimibe and cancer: an uncertain association. N Engl J Med 2008; 359: 1398-1399.
30. Fleming T: Identifying and addressing safety signals in clinical trials. N Engl J Med 2008; 359: 1400-1402.
31. Molokhia M, McKeigue P, Curcin V, et al: Statin induced myopathy and myalgia: time trend analysis and comparison of risk associated with statin class from 1991-2006. PLoS ONE 2008; 3: e2522.
32. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al, for the JUPITER Study Group: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive. N Engl J Med 2008; 359: 2195-2207.
33. Thygesen K, Alpert J, White H, on behalf of The Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction: Universal definition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 2173-2195.
34. Frank RG: The ongoing regulation of generic drugs. N Engl J Med 2007; 357: 1993-1996.

Ateroesclerosis y enfermedades reumáticas. Sociedad peligrosa o malas compañías

JORGE O. VILARIÑO

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de mortalidad prácticamente en todo el mundo, pese a los importantes avances en el diagnóstico y tratamiento. Se espera un fuerte crecimiento de las mismas, potenciado por dos epidemias en significativo incremento: la obesidad y la diabetes. La ateroesclerosis, sustrato fundamental de las enfermedades cardiovasculares, es una enfermedad difusa y heterogénea en la que importa más la calidad de la placa (fundamentalmente inflamatoria e inmunológica) que la cantidad. La inflamación juega un papel muy importante, tanto en su inicio, generando una verdadera endotelitis, como en la fase establecida, promoviendo el desarrollo de la placa vulnerable, y en la etapa de las complicaciones, con la ruptura o erosión de la placa y el posterior advenimiento de la trombosis. Las enfermedades reumáticas en general, y la artritis reumatoide (AR) en particular, constituyen una entidad con alta prevalencia (casi el 1% de la población) y un marcado incremento con el progreso de la edad. La inflamación es el eje central de la AR y representa un modelo en que la activación del sistema inmune innato y adaptativo (representado por el macrófago, linfocito T y B, el mastocito y la célula dendrítica) ejerce un papel destacado, siendo el órgano de choque la sinovia y el cartílago articular. La AR incrementa en dos veces el riesgo de infarto de miocardio y en 1,5 el de accidente cerebrovascular. Se la considera, como a la diabetes, una entidad de alto riesgo cardiovascular (CV) que genera sociedades peligrosas por la potenciación de la inflamación. Su tratamiento con potentes fármacos antiinflamatorios e inmunomoduladores, como el metrotrexato y otros bloqueantes de las citoquinas inflamatorias, como los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (por ejemplo, inflicimax), son alternativas terapéuticas muy efectivas en el control de la inflamación y la reducción significativa de eventos CV. Esto favorece la hipótesis de que el tratamiento intensivo de la inflamación asociado con el tratamiento de los factores de riesgo podría disminuir significativamente los eventos CV. Además, las estatinas, como lo demostró su uso intensivo en el estudio PROVE-IT/TIMI 22 y en el análisis del estudio AFCAPS-TEXCAPS, disminuyen eventos mayores, y su reducción estaría mediada, y no sólo vinculada, con la disminución del LDL colesterol. Esta hipótesis, evaluada en el estudio JUPITER, motivó la suspensión del estudio por el notable beneficio de la rosuvastatina en pacientes en prevención primaria, con PCR elevada y LDL en valores normales. Esta teoría provocativa es evocada en esta revisión, e incluiría la hipótesis de que la asociación de drogas con efectos múltiples, como las estatinas, los IECAs, la aspirina y posiblemente el metrotrexato (droga que actúa como antiinflamatorio potente) podría tener un efecto sinérgico que permita controlar la ateroesclerosis y reducir marcadamente sus complicaciones tan temidas (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular).

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 283-294

Palabras clave: Ateroesclerosis. Artritis reumatoide. Aterogénesis. Inflamación.

Prevención Cardiovascular, Instituto FLENI, Buenos Aires.

Profesor de Cardiología de la Carrera de Cardiología, Universidad del Salvador, Buenos Aires.

Fellow del American College of Cardiology y de la American Heart Association.

Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital "Alejandro Gutiérrez" de Venado Tuerto (Santa Fe).

Dirección postal: Jorge O. Vilariño. Casey 632. 2600 Venado Tuerto. Pcia. de Santa Fe. Argentina. *e-mail*: jorvil@waycom.com.ar

La versión digitalizada de este trabajo está disponible en www.fac.org.ar

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal causa de mortalidad en la población adulta de ambos sexos.[1] Representan el 50% de la totalidad de las defunciones, más del doble de la sumatoria de la totalidad de los cánceres, más de cinco veces la de las enfermedades respiratorias crónicas y más de diez veces que otras entidades como el SIDA, la tuberculosis y la diabetes.

Constituyen una verdadera pandemia mundial, con una incidencia anual de más de 17 millones de ataques

cardíacos, distribuidos en todos los continentes. Solamente en Africa las enfermedades por causas infecciosas y el SIDA tienen mayor incidencia que las ECV. Incluso en los países en desarrollo, como los de Latinoamérica, la cardiopatía isquémica y los ataques cerebrales son las patologías prevalentes.

Pese al notable avance producido en los últimos años en el diagnóstico y tratamiento de las ECV, se espera un incremento significativo en un futuro cercano, con una proyección de 25 millones de ataques cardíacos/año para el año 2020, dos tercios de los cuales se producirán en los países emergentes; este significativo aumento se deberá a dos causas principales: la obesidad y la diabetes, que han adquirido ya características de epidemias.[2]

A partir de 1994, luego del estudio 4-S, se han realizado casi una decena de estudios aleatorizados y controlados con placebo, que incluyeron alrededor de 70.000 pacientes con dislipidemias. Todos demostraron la utilidad de las estatinas tanto en la prevención primaria como en la secundaria de eventos CV, en sujetos con cifras de colesterol y sus fracciones elevadas, o aun dentro de los rangos normales. Estos fármacos han demostrado ser la herramienta más eficaz y segura para el tratamiento de las ECV. Todos provocan una reducción de entre el 25% y el 35% del colesterol LDL, principal factor de riesgo CV, con una reducción del riesgo relativo de infarto no fatal y muerte CV que oscila entre el 24% y el 40%. Pese a la manifiesta y efectiva reducción de ECV que se obtuvo en el estudio HPS, con simvastatina en dosis de 40 mg/día asociada con otras terapéuticas efectivas, como aspirina o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA), persiste un significativo riesgo residual cercano al 70% (riesgo remanente llamado también "mayoría olvidada") que obliga a mejorar el conocimiento fisiopatológico y el tratamiento.[3]

Cannon y colaboradores[4] han publicado recientemente un metaanálisis de los últimos estudios efectuados con estatinas, cotejando dosis habituales *versus* dosis altas. Incluyeron estudios efectuados con pacientes con síndromes coronarios agudos, entre ellos el PROVE-IT-TIMI 22 (comparó pravastatina 40 mg/día *versus* atorvastatina 80 mg/día), el A to Z (comparó simvastatina 20 mg/día *versus* simvastatina 80 mg/día), y estudios efectuados con pacientes coronarios crónicos, entre ellos el TNT (comparó atorvastatina 10 mg/día *versus* 80 mg/día) y el IDEAL (comparó simvastatina 20 mg/día *versus* atorvastatina 80 mg/día). Los resultados mostraron una disminución del riesgo relativo del 16% en infarto no fatal y muerte CV, agregado al obtenido con el tratamiento habitual. Esto generó una situación expectante, con una mejoría de entre el 30% y el 46% estimado, restando aún más del 50% de riesgo por mejorar, lo que constituye un verdadero desafío para el futuro de la medicina en general y de la cardiología en particular.

Las nuevas evidencias sirvieron para modificar el ATP-III en su versión original y generaron una nueva categoría, la de alto riesgo cardiovascular, en la que la meta de la fracción del colesterol LDL se modificó de < 100 mg/dL a < 70 mg/dL, con un riesgo residual remanente que, en la población del PROVE-IT/TIMI 22 rama atorvastatina 80 mg/día, fue del 22%, y en los pacientes de los estudios TNT e IDEAL fue del 10% en las ramas intensivas. Con estos datos, los nuevos desafíos actualmente se presentan tanto en el diagnóstico como en el tratamiento (Figura 1).

ATEROESCLEROSIS: DE UNA CONCEPCION MECANICA HACIA UN NUEVO PARADIGMA

La ateroesclerosis, sustrato fundamental de las ECV, es una entidad presente en todos nosotros desde los primeros años de vida, e incluso en la etapa fetal.

Los estadios presentes en el universo de esta entidad son tres. El primero, es el de activación y disfunción endotelial, en el cual más de 250 factores de riesgo contribuyen a desencadenar esta entidad. El segundo se produce a punto de partida del LDL oxidado, activando el sistema inmune y permitiendo que el monocito penetre en el espacio subendotelial, y se convierta en macrófago que, luego de la captación de LDL, se constituirá en célula espumosa, que a su vez dará origen a la estría grasa y a la placa vulnerable. En la tercera etapa, por ruptura o erosión de la placa vulnerable, se facilita la formación de un trombo sobreagregado, sustrato anatomopatológico presente en el IM o en el ACV *stroke*.[5] Esto confirma dos aspectos: el primero, que las alteraciones funcionales preceden a las alteraciones estructurales, hecho importante para el diagnóstico temprano de esta entidad; segundo, confirma el apotegma que sostiene que "todos nacemos y vivimos con ateroesclerosis, pero morimos por las complicaciones trombóticas". También se destaca que un tercio de los pacientes con eventos CV tienen inicialmente "sangre vulnerable", y este estado de hipercoagulabilidad es frecuente en mujeres, fumadores y diabéticos (Figura 2).

Los múltiples factores de riesgo CV actúan generando activación y disfunción endotelial por una vía final común del estrés oxidativo y la replicación del factor nuclear kB (FNkB), que lleva a la producción de múltiples moléculas por parte del endotelio, entre ellas moléculas de adhesión, citoquinas, quemoquinas y factores de crecimiento, y esto se refleja clínicamente en alteraciones del tono vascular, inflamación, ruptura de placa y, finalmente, trombosis.[6]

La teoría inicial de la aterogénesis fue propuesta por Roquitansky, en 1851, y se denominó *teoría de incrustación*, mediada por el depósito de trombos con la subsecuente infiltración de fibroblastos. Luego le siguió la *teoría lipídica*, propuesta por Virchow, en 1856, que sostenía la existencia de trasudación lipídica dentro de la

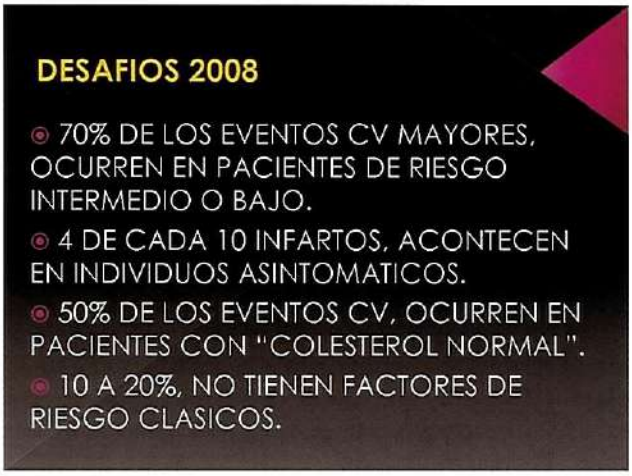


Figura 1. Desafíos actuales en ateroesclerosis.

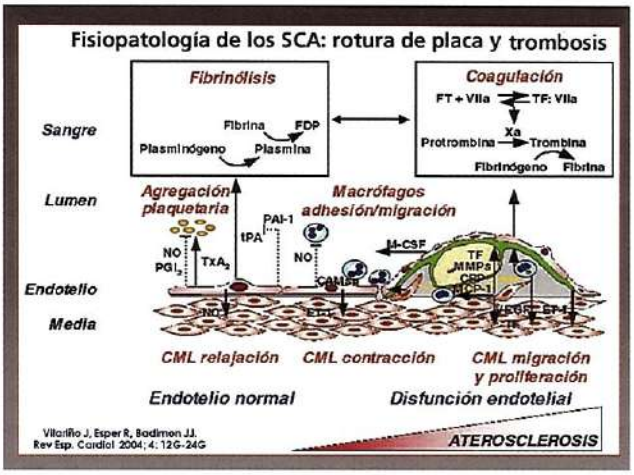


Figura 2. Fisiopatología de la enfermedad coronaria. Estadio I: disfunción endotelial. Estadio II: placa vulnerable. Estadio III: rotura o erosión de la placa y advenimiento de trombosis.

pared vascular, seguida por interacción de elementos celulares y extracelulares causando la proliferación intimal. Fue Ross quien demostró que la ateroesclerosis no era una enfermedad pasiva de depósito de colesterol en las arterias sino una enfermedad activa, fundamentalmente inflamatoria e inmunológica, con lo cual generó un nuevo paradigma: la teoría de la *respuesta a la injuria*, unificando las dos teorías anteriores. En la revista *Time* se publicó un artículo en el que se llama a la inflamación el "asesino silencioso" porque es el componente central de entidades como el Alzheimer, el cáncer y las ECV. La inflamación es la piedra angular que acompaña a la evolución de la ateroesclerosis. Desde su inicio, en la etapa de disfunción endotelial, la ateroesclerosis se comporta como una verdadera "endotelitis"; en la fase establecida contribuye fuertemente al crecimiento de la placa vulnerable; y en la etapa de las complicaciones de la placa, favorece la erosión o ruptura de la misma.[7]

También se reconoce que la ateroesclerosis es una enfermedad difusa, con comportamiento sectorial, en la que contribuyen mecanismos multifactoriales. Con un modelo en el cual, en un extremo, predominan las dislipoproteinemias, como sucede en la hipercolesterolemia familiar, con el colesterol como generador principal de la entidad, y en el otro extremo del modelo predomina la activación inmunológica, como sucede en la arteriopatía coronaria secundaria al trasplante cardíaco. En medio de este escenario se sitúa la ateroesclerosis donde ambos mecanismos contribuyen al desarrollo de la misma.[8]

ATEROESCLEROSIS: "HEROES Y VILLANOS"

En la actualidad se conocen múltiples mecanismos puestos en juego por el organismo para permitir que diariamente las arterias no enfermen rápidamente y posibiliten una aterogénesis acelerada en respuesta a las numerosas injurias de la vida diaria.

Entre los principales factores protectores o "héroes" producidos por el endotelio podemos mencionar al óxido nítrico (ON), al factor hiperpolarizante derivado del endotelio (FHDE), a la prostaglandina I2 (PGI2), a la superóxido dismutasa (SOD) que es el principal antídoto endotelial contra los radicales libres de oxígeno, y al *shear stress* normal o flujo tangencial sobre la pared del vaso. El endotelio sintetiza estas moléculas protectoras estabilizando las moléculas de adhesión, nivelando la producción permanente del endotelio activado, de angiotensina y endotelina, y neutralizando la generación de moléculas protrombóticas como el factor tisular y el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1).

Un estudio de nuestro grupo de trabajo demostró de qué manera el impacto de numerosos factores de riesgo clásicos, como el colesterol, el tabaquismo y la hipertensión arterial, disminuían la respuesta vasodilatadora en la arteria braquial en respuesta al test de isquemia de 5 minutos.[9] En pacientes con síndromes coronarios agudos, el endotelio no respondía al test de la isquemia, por lo cual lo denominamos "endotelio atontado", considerando a este mecanismo como el eje central en la facilitación de la ruptura de la placa.

Las células endoteliales progenitoras (CEP) constituyen uno de los principales mecanismos protectores y rejuvenecedores del endotelio vascular. Producidas en la médula ósea, diariamente migran y retapizan todo el árbol arterial. El trabajo pionero de Hill y colaboradores[10] mostró el impacto de los factores de riesgo (FR) en la disminución del número de CEP en sangre periférica, reflejando la importante pérdida de este mecanismo protector. Posteriormente, Werner y colaboradores[11] estudiaron 507 hombres con edad promedio de 66 años y demostraron que existía una excelente correlación entre el número de CEP y la mortalidad CV.

También coexisten numerosos "villanos" que actúan permanentemente injuriando al endotelio y a toda la pared vascular. Entre ellos, el LDL oxidado, los macrófagos, los linfocitos, los mastocitos y las células dendríticas, las llamadas proteínas calientes y los receptores *toll like*, e incluso los proteoglicanos. El inicio propiamente dicho se produce con el ingreso del LDL al espacio celular, con el reclutamiento de monocitos que ruedan, se adhieren y finalmente transmigran al espacio subendotelial favorecidos por las moléculas de adhesión, y una vez que captan al LDL oxidado se transforman en macrófagos que luego constituyen las células espumosas. Steimberg y colaboradores[12] demostraron la importancia de la oxidación del LDL, ya que en estado nativo no promueve la captación por parte del macrófago, en tanto que en estado oxidado es sustraído por receptores carroñeros (SR tipo A y CD36) que lo internalizan dentro del macrófago y lo convierten en células espumosas. También actúan como antígenos, favoreciendo el reclutamiento de macrófagos, las proteínas calientes, las endotoxinas y ciertos virus. Por este motivo Hansson Goran desarrolló la hipótesis que considera a la ateroesclerosis como una enfermedad inmunitaria o autoinmune[13], a punto de partida de "pater moleculares asociados a patógenos" que activan inicialmente al sistema inmune innato, representado por el monocito/macrófago, este último se suicida (apoptosis celular), comenzando efectivamente la producción de citoquinas proinflamatorias. También se asocian componentes del sistema inmune adaptativo, como las células dendríticas y principalmente el linfocito T, migrando este último a la variante Th1 que favorece la síntesis de numerosas citoquinas proinflamatorias, en detrimento de la variedad de linfocito T variante Th2, responsable de la producción de citoquinas antiinflamatorias, como la IL-10, con menor liberación de esta IL, asociado esto a una respuesta inadecuada del linfocito B y de la producción de anticuerpos plasmáticos.

De este modo se genera un verdadero "Jin Jan" de eclosión de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (FNTA), el interferón gamma (ITFG) e interlequinas como la IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, y una franca disminución de las citoquinas antiinflamatorias o protectoras, como la IL-4, IL-5, IL-10, el factor transformador de crecimiento beta (TGF-B) y la adiponectina, principal adipoquina protectora producida en el adipocito, que se encuentra disminuida en cuadros como la obesidad abdominal y el síndrome metabólico. En los síndromes coronarios agudos se registra un notable aumento de las primeras y disminución de las segundas.

El macrófago activado, el mastocito y el linfocito T, además de producir numerosas citoquinas, sintetizan metaloproteinasas (familia del FNTA), más de 15 enzimas, entre ellas colagenasas y elastasas, que digieren la cápsula de la placa, la debilitan y facilitan su ruptura.[14]

La sumatoria de todos estos procesos favorece el crecimiento y la complicación de un verdadero "villano", la placa vulnerable, que se caracteriza por tres elementos: core lipídico extenso que ocupa más del 40% de la placa, cápsula fina (menor de 40 micras), y una gran concentración de células inflamatorias (macrófagos, mastocitos y linfocitos T) en el hombro de la placa, responsables de la ruptura de la misma.

Ultimamente han sido reconocidos nuevos "villanos" que contribuyen fuertemente a la complicación de la placa vulnerable, entre ellos la adventicia y sus *vasa vasorum*, el eritrocito, la hemorragia intraplaca y el *shear stress* anormal o alterado.

ADVENTICIA: LA OTRA CARA DE LA ATEROESCLEROSIS

Dos grupos de investigación han contribuido significativamente al conocimiento de esta nueva cara de la ateroesclerosis. El grupo del doctor Fuster, con Pedro Moreno como principal investigador, indagó con propiedad el aporte de la *vasa vasorum* de la adventicia a la placa.[15,16] La *vasa vasorum* ("vaso de vasos") participa habitualmente en la nutrición del tercio externo del vaso; la nutrición de los restantes dos tercios internos es provista desde el endotelio vascular. En presencia de una gran concentración de LDL oxidado, macrófagos en proceso de apoptosis, el organismo trata de aportar más vasos, y con ellos células inflamatorias para facilitar el proceso de depuración inmunológica. Pero estos vasos jóvenes, con grandes poros, dejan extravasar eritrocitos, células altamente antigénicas, que incorporan al escenario de conflicto a la hemorragia intraplaca. En el modelo de aterogénesis acelerada de la diabetes, entidad con alto riesgo CV y gran tendencia al infarto de miocardio, las placas de estos pacientes tienen gran concentración de células inflamatorias, eritrocitos y gran desarrollo de la *vasa vasorum*.

El otro grupo de investigación que contribuyó en este campo fue el de Renu Virmani y colaboradores[17] quienes destacaron la trascendencia de la adventicia y de la *vasa vasorum* en el crecimiento y complicación del core lipídico/necrótico de la placa. Generó este concepto vinculándolo con el eritrocito, célula con alto contenido de colesterol en su membrana (40% de la misma está constituida por el colesterol). Ocurre una nueva activación del sistema inmune representado por el macrófago y principalmente linfocitos T y B, que irrumpen en la placa y facilitan la ruptura de la lámina elastina interna, con la consiguiente complicación de la placa. De este modo, a la hipótesis endógena de la ateroesclerosis, vinculada con el inicio y crecimiento de la placa desde el endotelio vascular, se suma el aporte del endotelio adventicial que contribuye fuertemente a los fenómenos inflamatorios y a la complicación de la placa

vulnerable. Podríamos afirmar entonces que la disfunción endotelial, tanto endógena como exógena, es, junto con la activación inmunológica e inflamatoria, el eje central de la evolución y complicación de la aterogénesis. Es en la diabetes *mellitus*, modelo de aterogénesis acelerada, donde se expresan con mayor magnitud estos fenómenos que se producen en la placa. En estudios de Moreno y colaboradores[18] se observa que el eritrocito dentro de la placa se rompe y su principal pigmento, la hemoglobina (Hb), despierta una respuesta antigénica con la síntesis de haptoglobina (Hp). Según el patrón genotípico predominante, si predomina la Hp-1 la unión Hb/Hp-1 conduce a fenómenos antiinflamatorios (IL-10) y estabilización de la placa; si, por el contrario, predomina el genotipo Hp-2, hay activación de macrófagos y NFkB, generando una atmósfera proinflamatoria que facilita la ruptura de placa, fenómeno común en la diabetes tipo 2. La importancia de la adventicia y sus implicancias terapéuticas la señalaron Wilson y colaboradores[19], quienes demostraron que en cerdos alimentados con dieta hipergrasa existía una notable proliferación de la adventicia, en tanto que con la previa administración de estatinas se atenuaba hasta desaparecer el crecimiento de la *vasa vasorum*.

Otra novedad en la concepción actual de la ateroesclerosis es el papel que cumple el *shear stress* y el remodelado de la placa. Una estimulante publicación de Slager y colaboradores[20] llamó la atención sobre el siguiente tema: en las zonas de bajo *shear stress*, las placas con capa de fibroateroma delgada eran precisamente las más vulnerables a la ruptura, y generalmente se ubicaban, en sentido del flujo, en el extremo distal.

Otro notable aporte al conocimiento de esta asociación (*shear stress* y remodelado de placa) lo produjeron Chatzizisis y colaboradores[21] quienes demostraron tres comportamientos diferenciales, según el patrón predominante en la placa. El primero, en presencia de *shear stress* fisiológico y fibroateroma inicial, en pacientes asintomáticos (60% de los casos), genera una placa quiescente con remodelado expansivo compensatorio. En el otro extremo, en pacientes que desarrollan un síndrome coronario agudo, la asociación de bajo *shear stress* con factores de riesgo asociados favorece la generación de fibroateroma de cápsula fina, con un remodelado expansivo excesivo (presente en el 20% de los pacientes). Finalmente, en pacientes con angina crónica estable predomina mayor fibroproliferación, con placa estenótica y remodelado constrictivo o concéntrico asocido con *shear stress* alto; esto se observa en el 20% de los casos.

LA NUEVA BIOLOGIA Y LAS IMPLICANCIAS DIAGNOSTICAS

Lo antes mencionado se traduce en la necesidad de hallar nuevas metodologías diagnósticas para detectar estas nuevas aristas de la biología vascular. Actualmente se destaca el crecimiento de la nanotecnología o nanomedicina, que consistiría en facilitar el marcado de moléculas o partículas muy pequeñas (de 10^{-9}) que permite visualizar, con el uso de tomografía microcomputarizada o resonancia magnética nuclear, moléculas de adhesión, macrófagos en proceso de apoptosis y, fundamentalmente, la adventicia con el grado de desarrollo de la *vasa vasorum*.[22] Dos ejemplos de esto son las publicaciones de Langheinrich y colaboradores[23] y Wickline y colaboradores[24] quienes demostraron la utilidad de esta reciente metodología en el diagnóstico preciso de la adventicia, que podría generar nuevos blancos terapéuticos, como lo demostraron Winter y colaboradores[25] con el uso del fumagillin (medicación antineoplásica) que se fija en una integrina (alfa 5-beta 3) presente en el endotelio adventicial y permite, con su destrucción, obtener una extraordinaria regresión y estabilización de una placa vulnerable, lo cual podría constituirse en un formidable avance en el tratamiento de esta entidad.

Otro de los aspectos destacados de la nueva biología lo constituye, sin lugar a dudas, el papel de la inflamación y la gama de biomarcadores generados para su estudio y evaluación clínica. Entre ellos, y pese a la notable controversia despertada en relación con su aplicación en la práctica diaria, la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) ha ganado un espacio creciente en los últimos años. Fue considerada por la revista *US News* como el test cardíaco que puede salvar la vida porque predice el riesgo de infarto de miocardio y de *stroke*. Esta apreciación se basó en las múltiples publicaciones, generadas fundamentalmente a partir de los trabajos de Paul Ridker y colaboradores, quienes luego del análisis de 14 publicaciones científicas, demostraron que tener una PCR mayor de 3 mg/dL se asocia con incrementar dos veces el riesgo de IM, *stroke* y muerte súbita.[26] Luego el ACC y el AHA consideraron la indicación clínica de la PCRus para individuos en riesgo CV intermedio según el *score* de riesgo de Framingham, para detectar una subpoblación con alto riesgo CV en caso de registrar niveles elevados de este marcador de inflamación.[27] Esto provocó considerable discusión acerca del verdadero aporte al criterio clínico y a la capacidad de mejorar la predicción de eventos CV, ya que no suma de manera significativa a la curva ROC. En el Consenso de Paciente Vulnerable Asintomático, recientemente publicado por más de 50 especialistas nacionales e internacionales del tema[28], se acordó que el uso de pruebas de selección puede ser inapropiado y el test de PCRus no reúne aún los tres criterios mayores de una prueba de selección efectiva por tres razones: a) su exactitud es incierta porque aún no se conoce el porcentaje de sujetos que pueden ser identificados erróneamente como de alto riesgo; b) su confiabilidad es pobre porque se estima una variabilidad intrínseca en

las mediciones de PCR que pueden diferir entre el 71% y el 84% después de una primera lectura; c) la probabilidad de beneficio es aún desconocida, hasta la publicación del estudio JUPITER.

Otros marcadores mixtos de inflamación y oxidación del LDL, como la LP-Plac 2, han impresionado como más específicos y potencialmente más adecuados que la PCR como biomarcadores de riesgo CV. Numerosos estudios han demostrado que la LP-Plac 2 es un muy buen predictor de riesgo en niveles por encima de 200 mg/dL, ya sea sola o asociada con PCRus.[29-31]

ARTRITIS REUMATOIDE Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica, asociada con inflamación sistémica, que predomina en el sexo femenino y es la más frecuente de las enfermedades reumáticas; con una prevalencia del 1% en la población adulta y con incremento según la progresión de la edad.[32] Su diagnóstico está basado en las características de las manifestaciones articulares asociadas con la presencia de factor reumatoide incluido en los criterios diagnósticos, aunque los péptidos citrulinados cíclicos (PCC) son marcadores más específicos de AR. Pese a que el estímulo antigénico específico gatillo de las lesiones articulares aún no ha sido identificado, una reciente publicación demostró un incremento de la AR en fumadores con altos niveles de PCC expresados en células inmunológicas de exudados bronquiales[33,34]. La AR también se asocia con antígenos leucocitarios humanos (ALH) de la variedad tipo II y antígenos activados del linfocito T variedad CD 4+, que contribuyen a poner en marcha la cascada inflamatoria y de mediadores celulares que afectan como órgano de choque inmunológico a las articulaciones[35].

La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica asociada con el aumento de la prevalencia de la enfermedad arterial coronaria, con alta mortalidad cardiovascular (CV). La enfermedad CV es la causa más común de mortalidad prematura en pacientes con AR, con un riesgo relativo cercano a 2 en comparación con controles de la misma edad[36,37]. Si bien son múltiples los sitios de afectación cardíaca (miocardio, pericardio, etc.) en pacientes con AR, la ateroesclerosis coronaria es el sitio de mayor impacto CV. Estudios observacionales recientes han demostrado que el alto riesgo CV de los pacientes portadores de AR no se debe a la presencia de los tradicionales factores de riesgo, ni al sedentarismo que acompaña a la AR o a la terapia empleada habitualmente, como es el uso de corticoesteroides. En vista del importante papel de la inflamación en la AR y en la ateroesclerosis, y de la independencia de la influencia de los FR, Roman y colaboradores[38] han demostrado un marcado incremento de la ateroesclerosis subclínica > 3 veces (44% *versus* 14%) en el ecocardiograma carotídeo, a pesar de tener el mismo perfil de riesgo vascular. En otro estudio, Chung y colaboradores[39] demostraron una correlación positiva entre la concentración del calcio coronario en la TAC de 64 cortes y la duración de la AR. Además, en pacientes con AR con alta actividad inflamatoria, los niveles de las células endoteliales progenitoras (CEP) circulantes, como marcadores de regeneración celular endotelial, están francamente disminuidos[40].

En conjunto, estos estudios sugieren que la extensión y la duración de la "carga inflamatoria" determina el grado de ateroesclerosis presente en pacientes con AR. A ello se suma la respuesta terapéutica demostrada con el empleo del metotrexato , con reducción significativa de los eventos CV[41,42]. Estos hechos cierran la hipótesis de que la inflamación crónica es la principal responsable de la ateroesclerosis acelerada presente en estos pacientes, y que el empleo intensivo de terapia antiinflamatoria puede reducir de manera adicional las manifestaciones cardiovasculares de la enfermedad.

La mortalidad CV en la AR es principalmente consecuencia de ateroesclerosis acelerada. Actualmente, la ateroesclerosis es considerada una enfermedad inflamatoria y los biomarcadores de inflamación asociados con la enfermedad CV están generalmente elevados en pacientes con AR. Goodson y colaboradores[43] demostraron que el nivel basal de PCR es un importante marcador pronóstico de mortalidad por todas las causas y, específicamente, de mortalidad CV en pacientes con poliartritis inflamatoria.

¿COMO DESARROLLAN ATEROGENESIS ACELERADA LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE?

Sattar y McInnes propusieron que los mecanismos inflamatorios compartidos, responsables de las lesiones sinoviales en la AR, pueden promover también las lesiones ateroescleróticas[44]. Publicaciones de Choy y colaboradores[35] y Silverman y colaboradores[45] presentan para la AR el mismo modelo que el desarrollado para la aterogénesis por Hasson. En la AR hay también antígenos celulares presentadores que activan el macrófago, el mastocito y las células dendríticas, los cuales asociados con el linfocito T llevan a la producción superlativa de altos niveles de citoquinas inflamatorias (FNTA e IL-1 y IL-6) y metaloproteinasas, que al tomar como órgano de choque a la sinovia y al cartílago articular, producen inflamación, destrucción y erosión del cartílago. La interacción AR y ateroesclerosis, con gran producción de citoquinas inflamatorias, se ve potenciada a punto de partida de la sinovitis por tres mecanismos: a) aumento de PCR y fibrinógeno; b) lipólisis en el tejido adiposo y la generación de una dislipidemia de modalidad aterogénica (triglicéridos altos y HDL bajo); c) resistencia a la insulina a nivel del músculo esquelético. Estos mecanismos llevan a una mar-

cada disfunción endotelial, inflamación y estrés oxidativo, y finalmente trombosis como expresión de complicación de la ateroesclerosis (Figura 3).

González-Juanatey y colaboradores[46], en un estudio con 55 pacientes en tratamiento por AR, evaluaron el empleo del test de vasodilatación postisquémica provocada por flujo sobre la arteria humeral, con la finalidad de conocer el estado de la función endotelial. Observaron que la disfunción endotelial estuvo presente en pacientes con AR de larga evolución sin complicaciones CV clínicamente evidentes, en comparación con controles compatibles. Los pacientes con AR presentaban una vasodilatación endotelio dependiente significativamente menor (3,8%) que los controles (8,0%). Además, el porcentaje de VMF se redujo significativamente en pacientes positivos para el epítope compartido 30 HLA-DRB1*04, reducción aún más severa en los 7 pacientes HLA-DRB1*0404. También Vaudo y colaboradores[47] constataron la presencia de disfunción endotelial en pacientes jóvenes con baja actividad de su AR. González-Juanatey y colaboradores[48] también demostraron la presencia de enfermedad ateroesclerótica severa asintomática en pacientes tratados con AR de larga evolución. En este estudio, con ecocardiografía Doppler carotídeo, encontraron un aumento de la prevalencia de hallazgos ateroescleróticos subclínicos severos expresados por aumento del engrosamiento miointimal (EMI) y placa carotídea. Los pacientes con AR tenían un espesor íntima-media significativamente mayor que los controles (0,779 mm *versus* 0,699 mm) y también presentaban mayor número de placas de ateroma (34% en el grupo de pacientes con AR y 15% en el grupo control), diferencias estadísticamente significativas. Los autores concluyeron que el grosor de la túnica íntima-media de la carótida predice el desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes con artritis reumatoide.

De este modo se demostró una estrecha relación entre AR y ateroesclerosis, ya que no sólo existe evidencia de presencia de disfunción endotelial y ateroesclerosis subclínica en la AR, sino que estos hechos también tienen una evidente traducción clínica. El equipo del doctor Solomon[36], de Boston, publicó un estudio que incluyó más de 500 mujeres con AR, en un seguimiento de 20 años, en quienes el riesgo de IAM era el doble comparadas con una población con similares factores de riesgo cardiovascular, de manera tal que el riesgo de padecer un IAM para una paciente con una AR de más de 10 años de evolución era tres veces superior al de la población general. Esto mismo se observó para el ictus, aunque de modo menos directo. Otra publicación paralela del grupo de Maradit-Kremers[49], de la Clínica Mayo, demostró un incremento de enfermedad arterial coronaria y muerte súbita en pacientes con AR. En este estudio de cohortes, se comparó el riesgo de IAM silente y muerte súbita en 603 pacientes con AR frente a controles con los mismos clásicos factores de riesgo cardiovascular, en un seguimiento de 22 años. Los pacientes con AR presentaron el doble de riesgo de IAM y muerte súbita respecto de los controles. Por lo tanto, la evidencia de daño vascular con el desarrollo de ateroesclerosis acelerada en los pacientes con AR tiene una correlación directa con el peor pronóstico cardiovascular de estos pacientes.

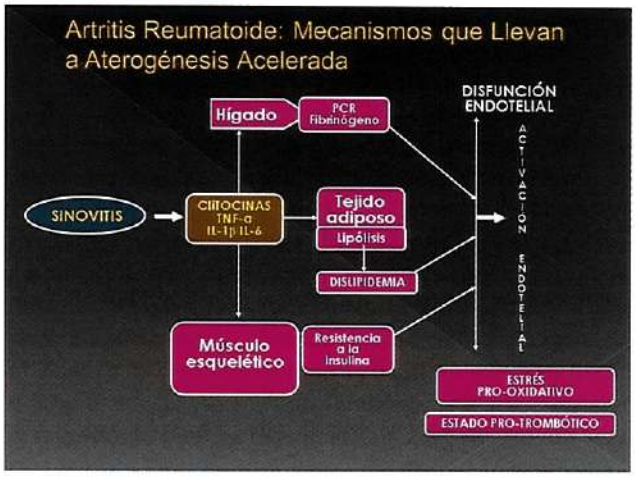


Figura 3. Artritis reumatoide y aterogénesis acelerada. A partir de la sinovitis se sintetizan múltiples citoquinas inflamatorias que, a nivel del hígado, llevan a la producción de PCR, a nivel del tejido adiposo, dislipidemia aterogénica, y en el tejido adiposo favorece la resistencia a la insulina.

Salomon y colaboradores[50], del British Columbia, al comparar más de 25.000 pacientes con AR con más de 250.000 controles, encontraron que la tasa de eventos por infarto de miocardio era dos veces mayor en pacientes portadores de AR, en tanto la prevalencia de *stroke* y muerte CV se incrementaba 1,5 veces en la misma población.

De manera que se puede concluir que la artritis reumatoide está fuertemente asociada con enfermedad vascular y aterogénesis acelerada y, al igual que otras entidades como la diabetes, debe ser considerada una entidad de alto riesgo CV.

OTRAS ENTIDADES REUMATICAS Y ATEROESCLEROSIS

¿Qué sabemos respecto de la artritis psoriásica (APs) y el riesgo cardiovascular? Investigadores con gran experiencia, como Gladman y colaboradores[51], han señalado que la ECV es una de las principales causas de muerte en pacientes con APs. Han y colaboradores[52], al estudiar 3.066 pacientes portadores de APs demostraron que se asociaba 1,3 veces más a cardiopatía isquémica, 1,6 veces más a arteriopatía periférica, 1,3 veces más a ACV isquémico, y 1,5 veces más a insuficiencia cardíaca. Además, esta mayor asociación no se vinculaba con un incremento de los FR clásicos, es decir que, al igual que en la AR, en la APs el denominador común

es la inflamación que acelera el proceso aterogénico.

Los pacientes con APs presentaban una vasodilatación endotelio dependiente significativamente menor (6,3%) en comparación con los controles (8,3%), y una alta prevalencia de aterosclerosis subclínica en pacientes sin ECV clínicamente evidente, o con FR clásicos para ateroesclerosis. Además, los pacientes con APs tenían espesor íntima-media (EIM) carotídeo significativamente mayor que los controles (0,690 mm *versus* 0,643 mm), diferencias estadísticamente significativas[53]. La ateroesclerosis subclínica manifestada por disfunción endotelial o aumento del EIM de la carótida está presente en pacientes con APs sin ECV evidente o factores de riesgo CV. Por lo tanto, los pacientes con APs también deben ser considerados individuos con alto riesgo CV.

En los pacientes con artritis secundaria al lupus eritematoso sistémico (LES) coexiste una combinación de factores de riesgo tradicionales y no tradicionales que contribuyen con su alto riesgo CV, entre ellos la presencia de síndrome antifosfolipídico (SAF), la oxidación del LDL asociado con una dislipidemia característica, la hipertensión arterial, el daño renal y, fundamentalmente, la inflamación con franca ateroesclerosis subclínica. Se menciona específicamente al anexín 5 (marcador de apoptosis de células inflamatorias) como acelerador y promotor de daño endotelial en los pacientes con SAF[54], y en el trabajo ya mencionado de Roman y colaboradores[37] se observó que, al igual que en la AR, en el LES existe un incremento > 3 veces de ateroesclerosis preclínica (44% *versus* 15%), a pesar de que los pacientes presentaron el mismo nivel de factores de riesgo CV.

INFLAMACION VIA FINAL COMUN Y BLANCO TERAPEUTICO

¿Qué pueden hacer los clínicos para evitar la aterogénesis acelerada en las enfermedades reumáticas?

En relación con el tradicional papel del tratamiento inmunomodulador de los pacientes con AR, Choi y colaboradores[41] demostraron, en un estudio con 1.200 pacientes, que el metotrexate (la más potente y efectiva droga antiinflamatoria) redujo la mortalidad cardiovascular en el seguimiento > 18 años, con una reducción de la mortalidad global del 60% y de la mortalidad coronaria del 70%. Recientemente, Krishnan y colaboradores[55], de la Universidad de Stanford, en un estudio de cohortes de más de 3.800 pacientes con AR, demostraron que la mortalidad por IAM se redujo significativamente en los pacientes de las cohortes más recientes, hecho relacionado con la mayor tasa de utilización de metotrexato (37%).

En los pacientes con AR existen dianas terapéuticas específicas desde el punto de vista vascular, y una de ellas es la función endotelial. La inflamación está claramente vinculada con la presencia de disfunción endotelial en los pacientes con AR. Hurliman y colaboradores[56], de la Universidad de Zurich, observaron que, en 11 pacientes con AR, el bloqueo de la inflamación, y más concretamente el bloqueo del TNF-α, de manera aguda, mediante terapia biológica con el empleo de anticuerpos monoclonales anti-TNF-α, en este caso infliximab en bolos IV durante 6 semanas, mejoraba significativamente la vasodilatación endotelio dependiente, con una reducción también significativa de los parámetros de inflamación. Otros fármacos anti FNT-α, como etarnecept y adalimumab, también demostraron mejorar los parámetros de la función endotelial y la ateroesclerosis subclínica.

A pesar de la terapia "reumatológica" activa, la persistencia de una respuesta inflamatoria crónica provocaría aterogénesis acelerada en los pacientes con AR. Sin embargo, Del Porto y colaboradores[57] demostraron recientemente que el bloqueo del TNF-α se asocia con una reducción del espesor de la íntima-media de la carótida en pacientes con AR activa. Las posibles explicaciones para la progresión de la ateroesclerosis subclínica en series reducidas de pacientes con AR tratados con infliximab a largo plazo serían: la duración prolongada de la enfermedad antes del inicio del tratamiento con infliximab, la persistencia de enfermedad activa a pesar del tratamiento, y la susceptibilidad genética (HLA-DRB1*0401/04).

TRATAMIENTO INTENSIVO Y COMBINADO

Hemos manifestado que las estatinas representan el tratamiento más seguro y efectivo de las dislipidemias y, en general, de la enfermedad ateroesclerótica. El papel de las estatinas en el tratamiento de pacientes portadores de una enfermedad inflamatoria crónica, como la AR, podría explicarse en tres niveles terapéuticos: a) por un lado, podrían actuar favorablemente sobre el perfil lípido proaterogénico que presentan los pacientes con AR; b) por otro lado, podrían actuar incluso sobre la actividad inflamatoria de la AR valorada por parámetros clínicos; c) por último, las estatinas mejorarían la función endotelial vascular y, con ello, diferirían la progresión de la enfermedad ateroesclerótica en estos pacientes, contribuyendo así a mejorar su pronóstico vascular.

En relación con las estatinas y su potencial antiinflamatorio en pacientes con AR, recientemente McCarey y colaboradores[58], de Escocia, en el estudio TARA (*Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis*), demostraron una mejoría en el control de la actividad inflamatoria de la enfermedad en 116 sujetos con AR de larga evolución tratados con atorvastatina 40 mg *versus* placebo. En el seguimiento a 6 meses, el grupo tratado con atorvastatina presentó una reducción significativa de los parámetros de actividad clínica de la enfermedad (*score* de actividad de la enfermedad, DAS-28) como así tam-

bién de los parámetros bioquímicos de la actividad inflamatoria (PCR y eritrosedimentación) y del perfil lipídico. Es necesario destacar que esta mejoría de los parámetros inflamatorios fue independiente del tratamiento concomitante con metrotexato, por lo cual, el empleo de las estatinas en pacientes con AR podría tener un papel inmunomodulador de la enfermedad.
En un estudio reciente, Maki-Petaja y colaboradores[59] demostraron que la utilización de ezetimibe y simvastatina en pacientes con AR activa disminuye los parámetros inflamatorios de la enfermedad (DAS-28, PCR y eritrosedimentación) y reduce también la oxidación del LDL colesterol conjuntamente con el hecho de que permite obtener un mejor perfil lipídico y restablecer los marcadores vasculares de función endotelial y de rigidez arterial o *stiffnes*.

Por consiguiente las estatinas no sólo bloquean la enzima HMG coa-reductasa, inhibiendo la síntesis de colesterol sino que también inhiben el mevalonato y la vía rápida del PIK3, disminuyendo en un 10% los mecanismos inflamatorios directos vinculados al ON, y por el bloqueo de la síntesis de farnesil pirofosfato, geranil pirofosfato, inhiben la familia de moléculas Rho/Ras vinculadas con la activación del FNkB, lo cual permite una fuerte supresión de la inflamación y del crecimiento celular, representando esta vía lenta el 90% de su acción. Por todos estos mecanismos se postula que las estatinas tienen efectos pletrópicos que van mucho más allá del descenso del colesterol, hecho aún discutido por algunos autores (Figura 4).

El análisis *post-hoc* de 2 estudios (PROVE IT-TIMI 22 y AFCAPS/TexCAPS) demostró la utilidad de las estatinas para disminuir la inflamación y los eventos cardiovasculares. El PROVE IT-TIMI 22 demostró, en

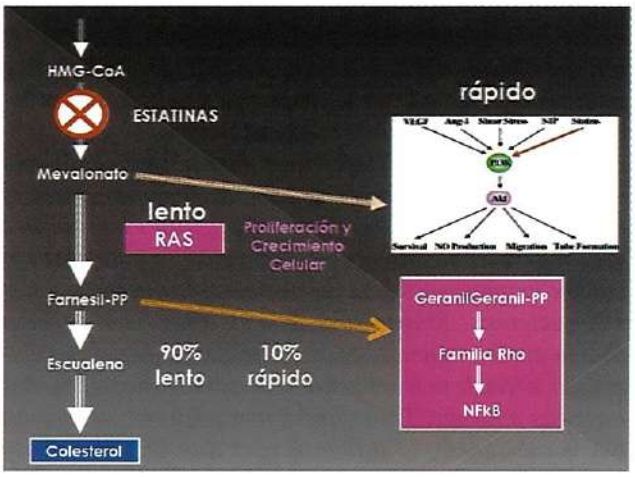


Figura 4. Estatinas. Efectos pleitrópicos actuando a nivel del mevalonato inhibe de manera rápida el pi3K y la inflamación vascular. Bloqueando el farnesil PP, bloquea de manera lenta a nivel Rho, ras, la activación del factor nuclear NFkB y la proliferación y crecimiento celular.

pacientes con SCA en tratamiento intensivo con estatinas (atorvastatina 80 *versus* pravastatina 40), una reducción altamente significativa de eventos cardiovasculares en el subgrupo de pacientes con LDL < 70 mg/dL y PCR < 2 mg.[60] El estudio AFCAPS/TexCAPS (*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*), de prevención primaria, con lovostatina, redujo un 37% la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. En el subgrupo de LDL bajo y PCR bajo se produjo la mayor reducción de eventos, en tanto se demostró una muy interesante disminución de eventos CV en el subgrupo de PCR alto y LDL bajo, lo cual generó la hipótesis de la utilidad de las estatinas en pacientes con inflamación marcada y niveles bajos de colesterol.[61]

Estas dos observaciones motivaron la necesidad de confirmar esta hipótesis y comprobar en un estudio aleatorizado (estudio JUPITER) si una potente estatina, la rosuvastatina (20 mg) comparada con placebo reduce eventos cardiovasculares mayores en pacientes con PCR elevada. Este estudio incluyó 7.500 pacientes en la rama estatina y 7.500 en la rama placebo, hombres mayores de 55 años y mujeres mayores de 65 años, en prevención primaria, con registros basales de LDL < 130 mg/dL y PCR > 2 mg/dL. El punto final primario fue el tiempo de la ocurrencia del primer evento cardiovascular mayor (muerte cardiovascular, *stroke*, infarto, angina inestable o revascularización) y los puntos secundarios incluyeron eficacia (incidencia de diabetes *mellitus*, eventos tromboembólicos venosos, fracturas óseas) y seguridad (mortalidad no cardiovascular y otros eventos adversos). El comité de monitoreo independiente detuvo el estudio el 31 de marzo de 2008 ante la evidencia de una clara reducción de eventos CV en el grupo tratado con rosuvastatina.[62] Los resultados de este estudio recientemente publicados[62] demostraron una reducción altamente significativa del punto final primario del 44% (NNT = 25), y una reducción del 47% tanto del punto final combinado de IAM, *stroke* y muerte CV como de hospitalización por angina inestable o revascularización miocárdica. Además se observó una disminución notable de la mortalidad global del 20%, sin efectos colaterales significativos en todos los grupos etarios estudiados. Este estudio generó uno de los desafíos más atrapantes de la cardiología actual, y su presentación en el AHA de 2008 significó una adecuada comprobación de los amplios efectos terapéuticos de las estatinas, aun en poblaciones de bajo riesgo CV, con niveles de LDL adecuados a su riesgo pero con inflamación marcada, y que puede representar una necesidad de cambiar las guías terapéuticas actuales por la contundencia de los hallazgos.

También los inhibidores de la IECA han demostrado disminuir la inflamación en pacientes con AR. En este sentido, estudios con ramipril han demostrado que disminuye los marcadores inflamatorios[63]. Nuestro grupo había demostrado que la asociación de estatinas con

IECA producía un efecto sinérgico en la mejoría de la disfunción endotelial, comparando los resultados con los obtenidos con cada una de las intervenciones por separado.

También fue sintetizado y evaluado un bloqueador directo del marcador LP-Pla 2 (darapladib), solo o asociado con estatinas. Un reciente estudio del grupo de Serruys demostró, con palpografía e histología virtual, tecnología de mayor complejidad que el ultrasonido vascular (IVUS), que este bloqueador estabiliza la placa de ateroma y disminuye su contenido lipídico, con incremento del componente fibroso, generando una placa estable con menor posibilidad de ruptura.[65]

CONCLUSIONES

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de mortalidad mundial. Pese a los notables progresos en el diagnóstico y tratamiento, se espera un fuerte crecimiento de las mismas, potenciado por la obesidad y la diabetes. No obstante la optimización del tratamiento farmacológico en pacientes de alto riesgo CV, el empleo de múltiples fármacos, e incluso el uso de altas dosis de estatinas, persiste un importante riesgo residual que supera el 50%, lo que obliga a mejorar nuestro conocimiento de los mecanismos de la enfermedad ateroesclerótica y a perfeccionar el tratamiento de esta enfermedad multifactorial.

La ateroesclerosis es el sustrato fisiopatológico fundamental de la ECV. Esta entidad, que comienza en las primeras etapas de la vida, es una enfermedad difusa, inflamatoria e inmunológica y heterogénea, en la que la biología permitió demostrar el importante papel de la adventicia y su *vasa vasorum*, con un fuerte rol en el crecimiento y las complicaciones de las placas vulnerables.

La artritis reumatoide es el principal exponente de las enfermedades reumáticas, con una alta prevalencia con el incremento de la edad. Esta entidad resume los mismos mecanismos fisiopatológicos que la ateroesclerosis, con actores centrales representados por la autoinmunidad y la inflamación, en la que el órgano de choque, en lugar del endotelio vascular, es la sinovia de la articulación. Los pacientes con AR presentan un alto riesgo CV, por lo cual debe considerarse a la AR como una entidad equivalente a la población en prevención secundaria en sus metas terapéuticas. Por este motivo, AR y ateroesclerosis representan sociedades peligrosas. El empleo de fármacos como el metotrexato y los bloqueadores del FNT-alfa genera un notable desafío; solos o asociados con estatinas podrían constituir una muy interesante opción terapéutica sinérgica que debe ser evaluada en estudios cuidadosamente diseñados, teniendo en cuenta la probada eficacia que tienen sus componentes por separado.

La publicación de los resultados finales del estudio JUPITER, que evaluó el rol de la rosuvastatina en la reducción de eventos CV en pacientes en prevención primaria y niveles altos de inflamación, valorada esta por niveles de PCRus elevada, aportó información de indudable valor para la toma de decisiones clínicas en prevención primaria.

El tratamiento intensivo, teniendo en cuenta la nueva biología vascular, podría representar una herramienta terapéutica muy eficaz, que permitiría tratar, además de la dislipidemia y los factores de riesgo acompañantes, la inflamación y su interacción con la trombosis.[65] De este modo podríamos aspirar a ampliar, en un futuro cercano, la meta de reducir las complicaciones de las ECV del actual 50% a un anhelado 90%.

SUMMARY

ATHEROSCLEROSIS AND RHEUMATIC DISEASE. DANGEROUS SOCIETY

Cardiovascular disease has become the global leading cause of death worldwide. A large international registry showed that the risk profile in atherothrombotic patients is similar throughout the world, although risk factors are largely undertreated and undercontrolled.

The importance of the link between inflammation and atherothrombosis was reiterated by the largest published series so far evaluating histologic features, in which inflammation showed the strongest association with plaque instability. The role and implications of C-reactive protein (CRP) continued to be a major focus of attention. Inflammation is a major determinant of atherothrombosis, and based on more than a decade of consistent prospective epidemiological evidence, the inflammatory biomarker hsCRP is in clinical use and independent determinant of cardiovascular risk, even when the levels of LDL-C are low. Guidelines for the use of hsCRP as an adjunct to global risk prediction were issued by the American Heart Association in 2003. Increased hsCRP levels not only predict future risk of myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death, but are intimately associate with metabolic syndrome and incident diabetes. As a result of interrelationships, CRP has been hypothesized to present a common link in pathways connecting vascular inflammation, diabetes, and premature atherothrombosis.

The prevalence and importance of cardiovascular disease in rheumatologic disorders have increased in the setting of therapeutic advances, resulting in longer life expectancy, a growing understanding of the importance of inflammation and the immune system in the initiation and progression of atherosclerosis. Rheumatoid arthritis (RA) is a common chronic autoimmune disease associated with systemic inflammation, a female predominance, and a prevalence of 1% that increases with age. The excess of mortality associated with RA is due largely to cardiovascular disease, particularly ischemic heart disease. Recent observational studies suggest that the heightened risk is not related primarily to traditional atherosclerosis risk factors or to corticosteroid and disease-modifying therapy. In view of the importance of chronic inflammation in atherogenesis, the presence of RA per se

may be of primary importance. Unequivocal evidence of independence of atherosclerosis from traditional risk factors and direct relation to the presence of RA was provided in a case-control study of preclinical atherosclerosis wherein RA patients had a 2 fold increase in myocardial infarction and 1.5 stroke prevalence despite a similar risk profile. Others rheumatic disease, such as psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus had the same mechanics and increase the risk of atherosclerotic heart disease. We state this association "dangerous society".

As demonstrated in CARE, PRINCE, AFCAPS/TexCAPS, PROVE IT-TIMI 22, not only do statins lower hsCRP levels in a manner largely independent of LDL-C reduction, but the clinical benefit of statin therapy appears greater in the presence of inflammation than in its absence. Fundamentally, a direct test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis requires an agent that inhibits inflammation without having major impact on other components of the atherothrombotic process including lipids, and is kown to have an acceptable safety profile for evaluation in a large-scale randomized trial. Antisense inhibitors directly targeting CRP translation are also in development. The JUPITER showed that rosuvastatin can reduce vascular event rates among primary prevention patients with elevated levels of hsCRP in the absence of hyperlipidemia, an important public health issue with broad consequences for preventive cardiology. However, as the appropriate target for therapy might prove to be inflammation in general rather than CRP in particular, broader agents that metotrexate or either target interleukin (IL)-6 (tocilizumab) or tumor necrosis factor (enterecept, infliximab, adalimumab) additionally need consideration. For each of these potential antiinflammatory vascular interventions, issues of toxicity, delivery, and cost need clarification before substantive trials can move forward.

Key words: *Atherosclerosis -Rheumatoid arthritis - Inflammation - Atherogenesis.*

Bibliografía

1. Sanz J, Fuster V: The year in atherothrombosis. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1740-1749.
2. Mathers CD, Loncard D: Update projections of global mortality and burden of disease 2002-2003: data sources, methods and results. The CVD pandemic: annual incidence. World Health Organization. Cotuber 2005.
3. Collins P: Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet 2002; 360: 7-22.
4. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al: Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 438-445.
5. Vilariño J, Esper R, Badimon J: Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. Rev Esp Cardiol 2004; 4: 12G-24G.
6. Esper RJ, Vilariño JO: La placa ateroesclerótica de alto riesgo. Barcelona, Prous 2002.
7. Libby P: Inflammation and atherosclerosis. Sci Am 2002; 286: 46-55.
8. Libby P, Zhao DX: Allograft atherosclerosis and immune-driven angiogenesis. Circulation 2003; 107: 1237-1239.
9. Vilariño J, Esper R: Disfunción endotelial en la angina inestable de evolución favorable. Rev Argent Cardiol 2000; 68: 37-44.
10. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al: Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. N Engl J Med 2003; 348: 593-600.
11. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al: Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2005; 353: 999-1007.
12. Steimberg D: Importance of LDL modification in foam cells formation. Nat Medic 2002; 8: 1211-1217.
13. Hansson G: Immunity and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 17.
14. Hanson G: Inflammation, atheroclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352: 1685-1695.
15. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, et al: Atherothrombosis and high-risk plaque. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 937.
16. Moreno P, Purushothaman K, Fuster V: Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. Circulation 2004; 110: 2032-2038.
17. Virmani R: Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 2054-2061.
18. Moreno PR, Levy AA, Fuster V: Neovascularization in human atheroslerosis. Circulation 2006; 113: 2245-2252.
19. Wilson SH, Herrmann J, Lerman L, et al: Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. Circulation 2002; 105: 415-418.
20. Slager CJ: Shear stress and atherosclerosis. Nature 2005; 2: 401-407.
21. Chatzizisis YS: Role of endothelial chear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2379-2393.
22. Choudhury RP, Fuster V, Fayad ZA: Nature Drug Dev 2004; 3: 913-925.
23. Langheinrich AC: Correlation of vasa vasorum neovascularization and plaque progression in aortas of apolipoprotein E (-/-) / low-density lipoprotein (-/-) double knockout mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26: 347-352.
24. Wickline SA: Applications of nanotechnology to atherosclerosis, thrombosis, and vascular biology. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26: 435-441.
25. Winter PM: Endothelial alpha(v)beta3 integrin-targeted fumagillin nanoparticles inhibit angiogenesis in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26: 2103-2109.
26. Ridker PM: C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2129-2138.
27. Ridker P, Wilson PW, Grundy SM: Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? Circulation 2004; 109: 2818-2825.
28. Vilariño J, Gurfinkel E, Badimon J, et al: Foro El Paciente Vulnerable. Parte I, II, III. Rev Fed Arg Cardiol 2007; 36: 46-51.
29. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A_2 as an independent predictor of coronary heart disease. N Engl J Med 2000; 343: 1148-1155.
30. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A_2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation 2004; 109: 837-842.
31. Koenig W, Khuseyinova N, Löwel H, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A_2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population. Circulation 2004; 110: 1903-1908.
32. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al: Estimates of

the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum 1998; 41: 778-799.
33. Lee DM, Schur PH: Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2003; 62: 870-874.
34. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al, and the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group: A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. Arthritis Rheum 2006; 54: 38-46.
35. Choy EHS, Panayi GS: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001; 344: 907-916.
36. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. Circulation 2003; 107: 1303-1307.
37. Roman M, Salmon J: Cardiovascular manifestations of rheumatologic diseases. Circulation 2007; 116: 2346-2355.
38. Roman MJ, Moeller E, Davis A, et al: Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: prevalence and associated factors. Ann Intern Med 2006; 144: 249-256.
39. Chung CP, Oeser A, Raggi P, et al: Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. Arthritis Rheum 2005; 52: 3045-3053.
40. Grisar J, Aletaha D, Steiner C, et al: Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. Circulation 2005; 111: 204-211.
41. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, et al: Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Lancet 2002; 359: 1173-1177.
42. Krishnan E, Lingala VB, Singh G, et al: Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohort of patients with rheumatoid arthritis. Circulation 2004; 110: 1774-1779.
43. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al: Baseline levels of C-reactive protein. Arthritis Rheum 2005; 52: 2293-2299.
44. Sattar N, McInnes IB: Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. Curr Opin Rheumatol 2005; 17: 286-292.
45. Silverman GJ: Inflammation and the pathogenesis of the rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2003; 5 (Suppl 4): S1-S6.
46. González-Juanatey C, Testa A, García Castelo A, et al: HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. Am J Med 2003; 114: 647-652.
47. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, et al: Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. Ann Rheum Dis 2004; 63: 31-35.
48. González-Juanatey C, Llorca J, Testa A, et al: Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. Medicine (Baltimore) 2003; 82: 407-413.
49. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al: Increased unrecognized coronary heart disease and sudden death in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Arthritis Rheum 2005; 52: 402-411.
50. Salomon DH: Cardiovascular events rates among subjects with and without RA. British Columbia Study. Ann Rheum Dis 2006; 65: 1608-1612.
51. Gladman DD: Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis 2005; 64 (Suppl 2): ii14-ii17.
52. Han C, Robinson DW Jr, Hacket MV, et al: Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2006; 33: 2167-2172.
53. Martin J, González-Gay MA: Ahterosclerosis subclinical in APs. Arthritis Rheum 2007; 57: 1074-1080.
54. Frostegard J: Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 1776-1785.
55. Krishnan E, Lingala VB, Singh G, et al: Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. Circulation 2004; 110: 1774-1779.
56. Hurlimann D, Forster A, Noll G, et al: Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. Circulation 2002; 106: 2184-2187.
57. González-Juanatey, Llorca J, García-Porrua C, et al: Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 55: 150-153.
58. McCarey DW, McInnes IB, Madhoc R, et al: Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): Double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 363: 2015-2021.
59. Maki-Petaja KM, Booth AD, Hall FC, et al: Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 852-858.
60. Cannon C: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2005; 352: 20-28.
61. Ridker P: Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med 2001; 344: 1959-1965.
62. Ridker P, Danielson E, Fonseca F: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195-2207.
63. Flammer A, Sudano E, Hermman F: Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. Circulation 2008; 117: 2262-2269.
64. Esper RJ, Machado R, Vilarino J, et al: Endothelium-dependent responses in patients with hypercholesterolemic coronary artery disease under the effects of simvastatin and enalapril, either separately or combines. Am Heart J 2000; 140: 684-689.
65. Serruys PW, García-García HM, Buszman P, et al: Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A_2 inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. Circulation 2008; 118: 1172-1182.
66. Ridker P: The time for cardiovascular inflammation reduction trials has arrived. How low to go for hsCRP? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 1222-1224.

No existe defensa más resistente que la estupidez contra el impacto de una nueva idea. PERCY WILLIAMS BRIDGMAN, FÍSICO, *Premio Nobel 1946.*

¿Existen vínculos entre el tromboembolismo venoso y la aterotrombosis?

RAMON N. HERRERA

Estudios recientes indican que la enfermedad cardiovascular arterial y el tromboembolismo venoso (TEV) comparten factores de riesgo. El TEV es una patología frecuente con serias complicaciones a corto y a largo plazo, y con el riesgo potencial de amenaza vital. Se discute actualmente el concepto de que el TEV y la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica son dos entidades patológicas diferentes. Un reciente metaanálisis concluyó que los factores de riesgo cardiovascular se asocian también al tromboembolismo venoso, sin embargo estudios prospectivos que analizaron la relación entre los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y el TEV mostraron resultados divergentes. También es controvertido el impacto de la ateroesclerosis subclínica sobre el tromboembolismo venoso. Así, diferentes estudios sugieren que el TEV y los desórdenes cardiovasculares podrían compartir algunos factores de riesgo, y que el TEV puede ser el primer evento cardiovascular en algunos pacientes con factores de riesgo para ateroesclerosis. Se puede especular que la disfunción endotelial subyacente y que la activación plaquetaria y de la coagulación sean el vínculo entre la trombosis arterial y el tromboembolismo venoso. Para responder a la pregunta de si existen vínculos entre el TEV y la ateroesclerosis se realizó una revisión crítica de la literatura que valora el impacto de los factores de riesgo tradicionales sobre la incidencia del tromboembolismo venoso. **Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 295-300**

Palabras clave: Ateroesclerosis. Factores de riesgo. Tromboembolismo venoso.

Las enfermedades cardiovasculares, particularmente el infarto de miocardio (IM), el accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) y el tromboembolismo venoso (TEV), representan, junto con el cáncer, las principales causas de muerte en el mundo occidental[1].

Hasta hace una década, los procesos patológicos que afectaban los lechos arteriales y venosos, eran considerados entidades mórbidas diferentes, desvinculadas entre sí, ya que prevalecía el concepto de que cada lecho vascular tenía una expresión clínica, morfológica y funcional diferente[2].

Para la formación de un trombo es necesaria la presencia de la clásica tríada de Virchow[3], en la cual interactúan diversas potencialidades trombóticas conocidas como factores de riesgo[4].

Sabemos también que los factores de riesgo son considerados y clasificados de manera diferente cuando se interpreta la etiopatogenia de las trombosis arteriales o venosas, aunque se admite que existen factores de riesgo comunes para ambos procesos[5].

Magister en Trombosis. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán.

Domicilio postal: Ramón Nicasio Herrera. Marcos Paz 796, 3° D. 4000 Tucumán. Argentina.

e-mail: nicasioherrera@arnet.com.ar

En 1996 y 1997, respectivamente, Prandoni y colaboradores publicaron dos trabajos prospectivos diseñados para evaluar, en un seguimiento prolongado de ocho años, el riesgo de recurrencias trombóticas y la incidencia y severidad del síndrome postrombótico, luego de producirse un primer episodio de trombosis venosa profunda (TVP). Adicionalmente determinaron las causas de muerte y cuáles eran los factores de riesgo involucrados en estos resultados.[6,7] Cuando se analizaron las causas de muerte durante el seguimiento en ambos estudios, si bien la mayoría de los óbitos se relacionaban con el cáncer, las muertes por causas cardiovasculares alcanzaron un porcentaje mayor que el previsto, comparadas con la mortalidad de la población general. Al percatarse de esos hallazgos, los autores esbozaron la hipótesis de que el tromboembolismo venoso y las enfermedades producidas por la aterotrombosis (ATT) podrían tener algún tipo de vinculación.

Ahora es pertinente considerar cuáles son los factores de riesgo comunes vinculados con el TEV y la ATT, aunque previamente se debe aclarar que en el 30%-50% de los casos de TEV no se puede determinar el origen con precisión, denominándose a estos eventos idiopáticos, primarios, espontáneos o no provocados por causa orgánica demostrable[8]. No sucede lo mismo con los procesos trombóticos arteriales que, en su gran mayo-

ría, son el producto de complicaciones aterotrombóticas[9].

La edad es un factor de riesgo reconocido de ATT, y ha sido también identificada como un factor de riesgo independiente de TEV.[10]

En dos estudios de casos controles se observó que existía asociación entre TEV y arteriopatías periféricas crónicas de miembros inferiores.[11,12]

En un estudio que reclutó a 112.822 mujeres de entre 30 y 55 años de edad, el análisis de regresión multivariado constató que la obesidad, el tabaquismo y la hipertensión arterial fueron predictores de riesgo independiente para embolia de pulmón (EP).[13] En otro trabajo, que reclutó 855 varones con 50 años de edad o más, dos factores de riesgo para trombosis arterial (circunferencia de cadera y tabaquismo) mostraron una asociación independiente con TEV.[14]

En un estudio poblacional, Stein y colaboradores[15] comprobaron que también la obesidad estaba fuertemente asociada con riesgo de padecer TVP, tanto en hombres como en mujeres, pero particularmente en mujeres. Otro estudio poblacional, que ajustó el riesgo con la edad para sufrir TEV, constató que la incidencia era dos veces mayor en pacientes diabéticos, comparados con una población no diabética.[16] En otro estudio de casos controles que incluyó pacientes con TEV idiopático, diabetes e hipertensión arterial se asociaron significativamente con TEV.[17]

Respecto de las dislipidemias, particularmente el LDL colesterol y los triglicéridos, ha sido demostrada su asociación, aunque no de manera consistente, con riesgo de TEV.[18,19] Estos resultados fueron sólo parcialmente confirmados en otros dos estudios. Uno de ellos demostró que el TEV está asociado con diabetes y obesidad, pero no con hipertensión arterial, hiperlipidemia o tabaquismo.[20] Otro, encontró alta incidencia de TEV asociado con obesidad, pero no con hipertensión arterial, colesterol elevado, diabetes o tabaquismo.[21]

Decensi y colaboradores[22] diseñaron un estudio para realizar prevención secundaria de cáncer de mama, y comprobaron que las mujeres que tomaban tamoxifeno tenían alta incidencia de TEV asociado, aun sin tener factores de riesgo convencionales para ateroesclerosis.

Por su parte, Ageno y colaboradores[23], en un estudio reciente, observaron que existe significativa incidencia de síndrome metabólico en pacientes con TEV idiopático, comparando con pacientes con TEV secundario y sujetos controles.

En la actualidad existen aún más evidencias que soportan la hipótesis de la asociación y el vínculo entre TEV y ATT.

Hong y colaboradores[17] realizaron un estudio retrospectivo de casos controles para investigar la asociación entre TEV y ATT estudiando, por tomografía multicorte, la presencia de calcio en las arterias coronarias en 89 casos con TEV de origen idiopático, comparándolos con 89 sujetos controles, agrupados por edad y sexo. El estudio mostró que existía significativa presencia de calcio en las arterias coronarias en el grupo con TEV idiopático (51,7%) comparado con el grupo control (28,1%). En el análisis multivariado, la presencia de calcio en las arterias coronarias estuvo significativamente asociada con TEV (OR 4,3; IC95% 1,9-10,1).

Eliasson y colaboradores[24], en un estudio que analizó 23.796 autopsias consecutivas, investigaron si existía asociación entre trombosis arteriales y TEV. Verificaron que existía mayor incidencia de TEV en pacientes con trombosis arteriales (OR 1,4 ajustado para edad y sexo; IC95% 1,3-1,5). También se comprobó que existía riesgo excesivo para TEV principalmente en aquellos pacientes que tuvieron trombosis cervicobraquiales, viscerales, iliofemorales y aórticas, pero no en aquellos que habían padecido trombosis coronaria. Aunque los autores no informaron cuándo ocurrió el TEV ni la naturaleza del mismo (primario o secundario) el estudio sirvió para demostrar la asociación entre TEV y trombosis arteriales. La falta de asociación del TEV con las trombosis coronarias fue interpretada como el resultado de que la mayoría de los enfermos de este grupo habían recibido tratamiento antitrombótico.

Cabe preguntarse *cuál podría ser la naturaleza de esta asociación*. Si bien, en la actualidad, no se puede dar una respuesta satisfactoria a este interrogante, existen evidencias que explican parcialmente esta vinculación.[25-27]

Sabemos que las trombosis arteriales y venosas comparten procesos fisiopatológicos comunes: la activación de factores de la coagulación, de las plaquetas y la deposición de fibrina.[25-27]

Como ya hemos dicho, existen factores de riesgo comunes para el TEV y la ATT. Numerosos estudios han demostrado que la presencia de marcadores de trombosis arteriales y venosas pueden predecir futuros eventos, y que algunos de ellos son predictores de riesgo comunes para ambas patologías; por ejemplo, D-dímero, Factor VIII, fibrinógeno y Factor von Willebrand.

También podría existir un estado trombofílico congénito, adquirido, mixto o desconocido que sería responsable de la producción de trombosis arteriales y venosas de manera simultánea o sucesiva[25-27]; o bien existirían factores trombogénicos comunes, aún desconocidos, para producir ambas patologías.

Ahora bien, cabe preguntarse *si la ATT es predictiva de TEV*.

En este sentido, Prandoni y colaboradores[28] han realizado un estudio prospectivo para comprobar si la ateroesclerosis estaba asociada con un incremento del riesgo de padecer TEV espontáneo. Realizaron ultrasonografía (US) de arterias carótidas a 299 pacientes seleccionados, que habían padecido TVP de miembros inferiores sin ateroesclerosis sintomática, y los compararon con 150 sujetos controles. La presencia de placas

en las arterias carótidas de pacientes con TVP espontánea fue comparada con la de los pacientes con TVP secundarias y con sujetos controles. Se detectó al menos una placa carotídea en 72 de los 153 pacientes (47,1%) con TVP espontánea, en 40 de los 146 (27,4%) con TVP secundarias y en 48 de los 150 sujetos controles (32,0%). El OR para placas carotídeas en pacientes con TVP espontánea fue comparado con el de quienes tuvieron TVP secundaria y con los controles, arrojando los siguientes resultados, respectivamente: (2,3; IC95% 1,4-3,5) y (1,8; IC95% 1,1-2,9). En el análisis de regresión multivariado para factores de riesgo de ateroesclerosis, la fuerza de la asociación no se modificó. Los autores concluyeron que era probable que existiera asociación entre ateroesclerosis y TEV de origen desconocido, y que se deberían realizar otras investigaciones con la intención de confirmar esta asociación, clarificar su naturaleza y evaluar sus potenciales implicancias.

En un estudio posterior, Reich y colaboradores[29] evaluaron por US la relación íntima media y la presencia de placas ateroescleróticas en 13.081 adultos de entre 45 y 64 años de edad. Luego de ajustes para cambios demográficos, índice de masa corporal y diabetes, no encontraron asociación entre los parámetros ultrasonográficos empleados para determinar ateroesclerosis subclínica y el desarrollo de TEV, en un seguimiento promedio de 12,5 años (HR ajustado para presencia de placas carotídeas 0,97; IC95% 0,72-1,29). En el análisis multivariado la incidencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares estuvo significativamente asociada con el desarrollo de TEV (HR 1,51; IC95% 1,01-2,25).

En un estudio realizado por van der Hagen y colaboradores[30], con 4.108 sujetos de 65 años de edad o más, se evaluó la presencia de ateroesclerosis subclínica, utilizando como parámetros la relación íntima media y la presencia de placas ateroescleróticas, el índice tobillo-brazo y el ECG, en un seguimiento promedio de 11,7 años. Los resultados fueron sorprendentes porque no sólo no se encontró asociación entre ateroesclerosis subclínica y desarrollo de TEV sino que, además, se demostró una asociación inversa entre la presencia de placas carotídeas de alto riesgo y eventos arteriales durante el seguimiento (RR ajustado de TEV para presencia de cualquier tipo de ateroesclerosis subclínica 0,60; IC95% 0,39-0,91).

Reich y van der Hagen, autores de los dos estudios arriba mencionados, concluyeron que no existía asociación entre ateroesclerosis y TEV. Sin embargo, Prandoni y colaboradores no comparten esta conclusión, manteniendo la postura de que la ateroesclerosis es predictiva de TEV, argumentando que en esos estudios la medición de parámetros subclínicos de ateroesclerosis se realizó años antes de que aconteciera el evento trombótico y no al momento de presentarse el episodio tromboembólico venoso.

Resulta difícil explicar los diferentes resultados de los estudios de van der Hagen y de Prandoni. Es probable que los mismos se hayan visto influenciados por el hecho de que los pacientes incluidos en el estudio de Prandoni eran más jóvenes y la definición de las placas carotídeas era diferente. Por otra parte, cabe la posibilidad de que las placas carotídeas en el estudio de Prandoni tengan una potencialidad trombótica diferente que las del estudio de van der Hagen, y que en este último los pacientes recibieron tratamiento con aspirina, estatinas y anticoagulantes luego de haber sido incluidos en el estudio.

¿El TEV es predictivo de eventos arteriales cardiovasculares?

En este sentido, Becattini y colaboradores[31] estudiaron la incidencia de eventos cardiovasculares en 360 pacientes con un primer episodio de EP, en un seguimiento promedio de 38 meses, y comprobaron una gran incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes que padecieron EP idiopática en relación con aquellos en los que la EP estuvo asociada con factores de riesgo transitorios (RR 7,2; IC95% 1,71-30,45). Luego de realizar el ajuste por edad, se confirmó que la EP idiopática fue un factor de riesgo independiente para la predicción de eventos cardiovasculares durante el seguimiento.

Recientemente, Prandoni y colaboradores[32] reportaron los resultados de un estudio prospectivo con 1.919 pacientes consecutivos con un primer episodio de TEV, en un seguimiento promedio de 48 a 51 meses. El objetivo primario fue evaluar enfermedades ateroescleróticas fatales y no fatales (síndromes coronarios agudos fatales y no fatales, ACVI fatales y no fatales, arteriopatías periféricas sintomáticas, insuficiencia cardíaca fatal de causa isquémica o hipertensiva, y muerte súbita inesperada o inexplicable). Al menos una complicación ateroesclerótica sintomática fue detectada en 160 de 1.063 pacientes (15,1% con TEV de origen idiopático), y en 73 de 856 (8,5% con TEV secundario). Luego de los ajustes para edad y otros factores de riesgo ateroesclerótico, el HR para complicaciones ateroescleróticas sintomáticas en pacientes con TEV idiopático, comparado con aquellos con TEV secundario, fue 1,6 (IC95% 1,2-2,0). Cuando el análisis fue restringido a pacientes sin ateroesclerosis sintomática previa, el HR fue 1,7 (IC95% 1,1-2,4).

En una reciente publicación que extendió el seguimiento del estudio DURAC de 2 a 10 años, en pacientes con TEV, Schulman y colaboradores[33] comprobaron que la mortalidad asociada con IM y ACVI en pacientes con TEV previo fue más alta que la esperada en la población general (SIR 1,28; IC 95% 1,0-1,56).

En un estudio de cohorte retrospectivo, Bova y colaboradores[34] investigaron el porcentaje de eventos arteriales subsecuentes (IM, ACVI y de arteropatías pe-

riféricas) en pacientes con TEV idiopático comparando 151 sujetos consecutivos con TEV espontáneo, objetivamente comprobado, con 151 controles. Durante un seguimiento promedio de 43 meses observaron que se produjeron 16 eventos arteriales en pacientes con TEV y 6 en el grupo control (HR 2,84; IC95% 1,11-7,27). La diferencia se mantuvo estadísticamente significativa luego de realizar los ajustes por edad y con otros factores de riesgo cardiovasculares (HR 2,86; IC95% 1,07-7,62). La mortalidad total también fue alta en pacientes con TEV (12 *versus* 4 muertes).

Son particularmente interesantes los resultados reportados por Young y colaboradores[35]. Luego del seguimiento de 5 años de una cohorte de 316 pacientes con TVP aguda, comprobaron una diferencia estadísticamente significativa del riesgo de muerte en pacientes con trombos residuales, constatados por US, respecto de aquellos con recanalización venosa precoz (RR ajustado 2,8; IC95% 1,37-5,72). Aunque la mayoría de las muertes se debieron a enfermedades malignas, se comprobó un incremento de la mortalidad por causas vasculares en los pacientes que presentaban trombos residuales durante el seguimiento (HR 4,1; IC95% 0,87-19,33). El riesgo incrementado de muerte en pacientes con trombosis residual, y que en el seguimiento tuvieron mayor mortalidad de causa vascular, podría sugerir que la falla en la resolución de los trombos no es sólo un factor de riesgo reconocido para recurrencias tromboembólicas[36] sino que además es un marcador de disfunción vascular.

Spencer y colaboradores[37] estudiaron la relación entre TEV espontáneo, edad e IM, evaluando 6.065 pacientes con TEV espontáneo y comparándolos con 12.040 sujetos controles. El objetivo primario, en el seguimiento a 10 años, fue comparar el RR para IM en sujetos con TEV espontáneo, estratificados por edad, respecto de los controles. El objetivo secundario fue incluir riesgo de muerte o un punto final compuesto por IM y/o muerte. Los pacientes de 20 a 39 años de edad que presentaron TEV espontáneo tenían un riesgo incrementado de IM (HR ajustado 3,92; IC95% 1,65-9,35) comparado con el de los controles; esta asociación fue aplicable también para aquellos pacientes sin factores de riesgo basales para ateroesclerosis. No es encontró relación significativa entre TEV e IM en pacientes de 40 a 60 años de edad, con o sin factores de riesgo para ateroesclerosis. Independientemente de la edad, los pacientes con TEV espontáneo presentaron mayor riesgo para todas las causas de muerte o para el punto final compuesto IM y/o muerte respecto de los pacientes sin TEV. Los autores concluyeron que el TEV espontáneo se asociaba con un riesgo cuatro veces mayor de padecer IM subsecuente en pacientes jóvenes, comparándolos con la población general.

Del análisis de todos los estudios mencionados se pueden obtener conclusiones preliminares. No parece que la ateroesclerosis sea predictiva de TEV, aunque se necesitan más estudios para tener una respuesta afirmativa de esta conclusión. Sin embargo, el TEV sería predictivo de futuros eventos arteriales cardiovasculares, especialmente en aquellos sujetos con TEV espontáneo, sobre todo con trombosis residual comprobada por US.

Los estudios actuales tiene diseños, recolección de datos y estimaciones de riesgo (RR, HR, ISH) diferentes, lo cual los hace difícilmente comparables, por lo cual son necesarios nuevos estudios apropiadamente diseñados para obtener conclusiones valederas. Los hallazgos resultantes podrían tener implicancias prácticas en la profilaxis de la ateroesclerosis mediante el apropiado control de los factores de riesgo.

Dado que la anticoagulación por tiempo indefinido luego de un primer episodio de TEV idiopático es aún controvertida[38,39], y que a la luz de recientes descubrimientos que demuestran un polimorfismo aislado en el citocromo P450 2C9 (CYP2C9) que afecta la vida media de la warfarina y un polimorfismo de las mismas características que codifica el gen de la vitamina K, epóxido reductasa (VROR), modificando la sensibilidad a este anticoagulante[40,41], se deben emplear drogas alternativas para prevenir la ateroesclerosis, luego de un primer evento tromboembólico, al suspender la anticoagulación oral.

Existe evidencia de estudios experimentales e *in vivo*, de que la aspirina altera la agregacion plaquetaria y dificulta la formación del trombo[42]. De un metaanálisis[43] que incluyó más de 1.000 pacientes que fueron randomizados para recibir drogas antiplaquetarias comparados con controles, surgió que la aspirina es efectiva para la prevención de TEV en pacientes de alto riesgo, con una reducción del 39% en la incidencia de TEV en pacientes con enfermedades médicas o en aquellos que serían remitidos a cirugía ortopédica o cirugía general. Otro estudio, que involucró a 6.600 pacientes, constató que la aspirina se asoció con una reducción de la incidencia de TEV del 30%.[44] Sin embargo, los consensos actuales advierten sobre el uso de aspirina en prevención primaria de TEV, dada la eficacia y seguridad de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y los anticoagulantes orales (AO).[26]

Actualmente se encuentran en marcha dos estudios multicéntricos, el WARFASA, que se realiza en Italia y Austria, y el ASPIRE, en Australia y Nueva Zelanda, para evaluar el beneficio de administrar 100 mg de aspirina luego de completar el tratamiento anticoagulante por 6 meses o un año, luego de un primer episodio de TEV idiopático. El estudio WARFASA incluye como punto final compuesto IM, ACVI y muerte inesperada, mientras que el ASPIRE incluye estos eventos como punto final secundario[26].

Existe evidencia reciente de que las estatinas son beneficiosas en la prevención secundaria del TEV[45]. No

se conoce con precisión por qué mecanismos actúan, aunque probablemente se relacionen con su efecto pleiotrópico[45]. También se demostró que las estatinas descienden los niveles elevados de D-dímeros. Numerosos estudios realizados con estatinas, 5 de ellos elegidos por su diseño, aunque tan sólo uno fue prospectivo, soportan evidencia indirecta de sus efectos beneficiosos profilácticos para el riesgo de TEV. No está demostrado que otras drogas hipolipemiantes tengan ese efecto. El estudio PROSPER, actualmente en marcha, tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la pravastatina en la prevención secundaria de TEV[45] y aportará información adicional.

El estudio Tromso[46], recientemente publicado, que analiza la historia familiar de infarto de miocardio como factor de riesgo independiente para tromboembolismo venoso, aporta evidencia adicional al concepto de que existe un vínculo entre la trombosis arterial y venosa, sin que los factores de riesgo cardiovascular tradicionales sean los determinantes que subyacen a esta asociación.

SUMMARY

IS THERE A LINK BETWEEN VENOUS THROMBOEMBOLISM AND ATHEROSCLEROSIS?

Recent studies indicate that arterial cardiovascular diseases and venous thromboembolism (VTE) share common risk factors. Venous thromboembolism is a common disease with serious short and log term complications, and a potential fatal outcome. The concept that VTE and atherosclerotic cardiovascular diseases are two distinct disease entities has recently been challenged. A recent meta-analysis concluded that cardiovascular risk factors were associated with VTE, however prospective studies on the relation between traditional cardiovascular risk factors and VTE show diverging results, also the impact of subclinical atherosclerosis as a risk factor for VTE is controversial. Different studies suggest that VTE and cardiovascular disorders may share some common risk factors, and that VTE may occur as the first cardiovascular event in some patients at risk for atherosclerosis. It may be speculated, that underlying endothelial dysfunction, coagulation, and platelet activation are a plausible link between arterial and venous thrombosis. To address the question if there is a link between VTE and atherosclerosis we performed a critical review to assessed the impact of traditional cardiovascular risk factors on the incidence of VTE.

Keywords: *Atherosclerosis. Venous thromboembolism. Risk factors.*

Bibliografía

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al: Incidence and mortality of venous thrombosis: a population based study. J Thromb Haemost 2007; 5: 692-699.
2. Rosemberg R, Aird W: Vascular bed specific hemostasis and hypercoagulable states. N Engl J Med 199; 340: 1555-1564.
3. Lip G, Gibbs C: Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1424-1426.
4. Rouvier J, Scazziota A: Los factores de riesgo y predisposición a la trombosis (Capítulo 9). *En*: Altman R y colaboradores (eds): Trombosis. Tomo I. Fisiología, fisiopatología. Buenos Aires, Akadia Ed 2005; pp 173-246.
5. Altman R, Scazziota A, Rouvier J: Los mecanismos de trombosis (Capítulo 5). *En*: Altman R y colaboradores (eds): Trombosis. Tomo I. Fisiología, fisiopatología. Buenos Aires, Akadia Ed 2005; pp 99-122.
6. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al: The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996; 125: 1-7.
7. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al: The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. Haematologica 1997; 82: 423-428. Haematologica 1997; 82: 423-428.
8. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al: The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. Haematologica 2007; 91: 199-205.
9. Ibanez B, Vilahur G, Badimon JJ: Plaque progression and regression in atherothrombosis. J Thromb Haemost 2007; 5 (Suppl 1): 292-299.
10. Heit J: Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. Semin Thromb Hemost 2002; 28 (Suppl 2): 2-13.
11. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, et al: Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. Arch Intern Med 1994; 154: 164-168.
12. Libertiny G, Hands L: Deep venous thrombosis in peripherals vascular disease. Br J Surg 1999; 86: 907-910.
13. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al: A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. JAMA 1997; 277: 642-645.
14. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, et al: Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". Arch Intern Med 1999; 159: 1886-1890.
15. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. Am J Med 2005; 118: 978-980.
16. Petrauskine V, Falk M, Waerbaum I, et al: The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. Diabetologia 2005; 48: 1017-1021.
17. Hong C, Zhu F, Du D, et al: Coronary artery calcification and risk factors for atherosclerosis in patients with venous thromboembolism. Atherosclerosis 2005; 183: 169-174.
18. Vaya A, Mira Y, Ferrando F, et al: Hyperlipidaemia and venous thromboembolism in patients lacking thrombophilic risk factors. Br J Haematol 2002; 118: 255-259.
19. Vormittag R, Vukovich T, Stain M, et al: Lipoprotein (a) in patients with spontaneous venous thromboembolism. Thromb Res 2007; 120: 15-20.
20. Tsai AW, Cusham M, Rosamond WD, et al: Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence. Arch Intern Med 2002; 162: 1182-1189.
21. Glynn RJ, Rosner B: Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. Am J Epidemiol 2005; 162: 975-982.
22. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al: Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. Circulation 2005; 111: 650-656.
23. Ageno W, Prandoni P, Romualdi E, et al: The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. H Thromb Haemost 2006; 4: 1914-1918.
24. Eliasson A, Bergqvist D, Bjorck M, et al: Prevalence and risk of venous thromboembolism in patients with verified arteria thrombosis: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. J Thromb Haemost 2006; 4: 1897-1902.

25. Prandoni P: Venous thromboembolism and atherosclerosis: is there a link? J Thromb Haemost 2007; 5 (Suppl 1): 270-275.
26. Agnelli G, Becattini C: Venous thromboembolism and atherosclerosis: common denominators or different diseases? J Thromb Haemost 2006; 4: 1886-1890.
27. Lowe GDO: Arterial disease and venous thrombosis: are they related, and if so, what should we do about it? J Thromb Haemost 2006; 4: 1882-1885.
28. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al: An association between atherosclerosis and venous thrombosis. N Engl J Med 2003; 348: 1435-1441.
29. Reich LM, Folsom AR, Key NS, et al: Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2006; 4: 1909-1913.
30. van der Hagen PB, Folsom AR, Jenny NS, et al: Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study. J Thromb Haemost 2006; 4: 1903-1908.
31. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, et al: A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2005; 26: 77-83.
32. Prandoni P, Ghirarduzi A, Prins MH, et al: Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. J Thromb Haemost 2006; 4: 1891-1896.
33. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, et al: Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. J Thromb Haemost 2006; 4: 734-742.
34. Bova C, Marchiori A, Noto A, et al: Incidence of arterial cardiovascular events in patients with idiopathic venous thromboembolism. A retrospective cohort study. Thromb Haemost 2006; 96: 132-136.
35. Young L, Ockelford P, Milne D, et al: Post treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality. J Thromb Haemost 2006; 4: 1919-1924.
36. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, et al: Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. Ann Intern Med 2002; 137: 985-990.
37. Spencer FA, Ginsberg JS, Chong A, et al: The relationship between unprovoked venous thromboembolism, age, and acute myocardial infarction. J Thromb Haemost 2008; 6: 1507-1513.
38. Kearon C: Indefinite anticoagulation after a first episode of unprovoked venous thromboembolism: yes. J Thromb Haemost 2007; 5: 2330-2335.
39. Baglin T: Unprovoked deep vein thrombosis should be treated with long-term anticoagulation: no. J Thromb Haemost 2007; 5: 2336-2339.
40. Thacker SM, Grice GR, Milligan PE, et al: Dosing anticoagulant therapy with coumarin drugs: is genotyping clinically useful? Yes. J Thromb Haemost 2008; 6: 1445-1449.
41. Mannucci PM, Spreafico M, Peyvandi F: Dosing anticoagulant therapy with coumarin drugs: is genotyping clinically useful? No. J Thromb Haemost 2008; 6: 1450-1452.
42. Hovens MM, Snoep JD, Tamsma JT, et al: Aspirin in the prevention and treatment of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2006; 4: 1470-1475.
43. Antiplatelet Trialists Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. BMJ 1994; 308: 235-246.
44. The ESPS 2 Group: European Stroke Prevention Study 2. Efficacy and safety data. Secondary endpoints. J Neurol Sci 1997; 151: S27-S37.
45. Squizzato A, Romualdi E, Ageno W: Why should statins prevent venous thromboembolism? A systematic literature search and a call for action. J Thromb Haemost 2006; 4: 1925-1927.
46. Braekkan SK, Mathiesen NB, Njolstad I, et al: Family history of myocardial infarction is an independent risk factor for venous thromboembolism: the Tromso study. J Thromb Haemost 2008; 6: 1851-1857.

Quienes tienen una fe excesiva en sus teorías o en sus ideas no sólo están pobremente dotados para hacer grandes descubrimientos: en rigor de verdad suelen hacer muy pobres observaciones. CLAUDE BERNARD

Angiogénesis en arteriopatía periférica severa con la administración intraarterial de médula ósea autóloga no fraccionada. Fase I

JOSE H. VICARIO*†, CESAR D. CAMPO*, LUIS E. GERARDO†, HERNAN PFEIFFER*, HUGO H. ORTEGA‡, AGUSTIN YOSVIAK‡, DIEGO VICARIO†§, JUAN BERDUC†, DALLO MATIAS†, EDUARDO R. NOVERO†, JOSE ZAVALLA†, JORGE SERRAO†, ANGEL PIERINI*

Ensayo clínico de la administración intraarterial de médula ósea autóloga no fraccionada (MOANF) en pacientes con arteriopatía periférica severa sin opción de revascularización. El punto final primario fue evaluar la factibilidad, seguridad y tolerancia del procedimiento. ***Material y método*****: por vía intraarterial, en el miembro inferior comprometido, se administraron 120 mL de MOANF inmediatamente después de obtenida. Los parámetros evaluados fueron: a) clínicos (clasificación de Fontaine, dolor de reposo, lesiones tróficas); b) índice tobillo/brazo (IT/B) basal y en el seguimiento al mes, 3, 6, 12 y 24 meses; c) angiografía basal y en el seguimiento al mes, 12 y 24 meses; d) biopsia de piel basal y a los 30 días; e) necesidad de amputación; f) tolerancia y seguridad.** ***Resultados*****: treinta y cuatro pacientes (34/54) cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. En 10/34 pacientes (29%) fue necesaria una amputación mayor al cabo de 0,23 ± 3,1 meses del procedimiento, sin mejoría significativa en los parámetros clínicos, IT/B y angiografía. Veinticuatro pacientes (24/34; 70%) no requirieron amputación mayor en el seguimiento a 18 ± 13,5 meses, con mejoría significativa en los parámetros clínicos, IT/B y angiografía. En la biopsia de piel a los 30 días se observó incremento en la microvasculatura con estudio inmunohistoquímico de CD31+. No hubo efectos adversos en los parámetros de seguridad y tolerancia. Durante el seguimiento fallecieron 4 pacientes (11%); la mortalidad se relacionó con eventos cardiovasculares y no con el procedimiento.** ***Conclusiones*****: la administración de MOANF vía intraarterial puede constituir un procedimiento alternativo factible, tolerable y seguro en pacientes con arteriopatía periférica severa. Si bien el tamaño de la muestra es pequeño, la eficacia terapéutica potencial de la administración de MOANF avala estudios futuros con mayor número de pacientes.**

Rev Fed Arg Cardiol 2008: 37: 301-309

Palabras clave: Arteriopatía periférica. Angiogénesis. Médula ósea autóloga.

La arteriopatía periférica es una manifestación común de la arterioesclerosis y la prevalencia en la población se incrementa ante la presencia de factores de riesgo cardiovascular y de la edad.[1] El tratamiento se basa en farmacoterapia con drogas vasoactivas, antiagregantes y anticoagulantes, programa de ejercicios, corrección de los factores de riesgo, como hipertensión, diabetes, tabaquismo, dislipidemia, angioplastia con balón/*stent* y la reconstrucción quirúrgica con *bypass* periférico.

Pese a los avances en el tratamiento de la arteriopatía periférica, con mejoría en la técnica quirúrgica y endovascular, existe un grupo de pacientes que no se benefician con el tratamiento convencional debido a la severidad de las obstrucciones, a la presencia de oclusiones extensas y/o a la ausencia de un lecho distal adecuado. Por este motivo la comunidad médica se ha interesado en estudiar e investigar los posibles mecanismos necesarios para promover y estimular el desarrollo de nuevos vasos colaterales en tejidos con perfusión tisular inadecuada, proceso conocido como angiogénesis.

Basados en nuestra experiencia preclínica de angiogénesis con médula ósea autóloga no fraccionada[2], y cumpliendo con los requisitos de seguridad necesarios para pasar de un estudio experimental a la clínica, diseñamos un protocolo de administración

* Hospital J. B. Iturraspe.
† Sanatorio Garay.
‡ Universidad Nacional del Litoral.
§ Universidad Abierta Interamericana de Rosario.
Dirección postal: Jose Vicario. Av. 7 Jefes 4299. 3000 Santa Fe. Pcia. de Santa Fe. Argentina.
e-mail: josevicario@hotmail.com
La versión digitalizada de esta trabajo está disponible en www.fac.org.ar

intraarterial de médula ósea autóloga no fraccionada para pacientes con arteriopatía periférica severa sin opción de revascularización convencional, con el objetivo de estimular el desarrollo de circulación colateral y mejorar la perfusión tisular. El punto final primario de este ensayo clínico fue evaluar la seguridad, la tolerancia y la factibilidad del procedimiento.

MATERIAL Y METODO

El protocolo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación de los centros participantes, adhiriendo a la declaración de Helsinki de 1975 (revisada en 1988) para la realización de estudios en humanos. Se obtuvo el consentimiento firmado de todos los pacientes involucrados en el estudio.

Tipo de estudio

Estudio prospectivo, siendo el mismo paciente el control.

Criterios de inclusión y exclusión

Los posibles candidatos al protocolo fueron evaluados con historia clínica, angiografía periférica con substracción digital, índice tobillo/brazo (IT/B) e interconsulta con los servicios de Cirugía Vascular y de Hemodinamia. Fueron aceptados de acuerdo con los siguientes *criterios de inclusión*: 1) arteriopatía periférica severa sin opción de revascularización determinada por Cirugía Vascular y Hemodinamia; 2) índice tobillo/brazo de reposo < 0,60; 3) cuadro clínico de claudicación limitante (menos de 100 m), isquemia crítica con lesiones tróficas (úlceras isquémicas y/o necrosis de dedos) de lenta resolución o sin resolución con tratamiento convencional con o sin indicación de amputación mayor por el servicio de Cirugía Vascular.

Los *criterios de exclusión* fueron los siguientes: enfermedad hematológica linfoproliferativa, anemia, mielofibrosis, enfermedad sistémica en actividad, gangrena con compromiso sistémico.

Procedimiento

Médula ósea. Fue aspirada de la cresta ilíaca posterosuperior, bajo anestesia local, obteniéndose un volumen de 120 mL, anticoagulada con heparina sódica (50 UI/mL) y filtrada con filtros de 200 y 500µ (Bone Marrow Collection Kits de Baxter, IL, USA). La médula ósea obtenida fue morfológicamente evaluada con determinaciones de viabilidad y ausencia de coágulos o porciones óseas. Se determinó como adecuada una celularidad superior a 0,04 10^8/kg.

Ruta de administración. La arteria y la vena femoral del miembro inferior comprometido fueron cateterizadas con introductores 6F y 7F respectivamente. La médula ósea no fraccionada, filtrada y fresca, fue administrada inmediatamente después de obtenida a través del introductor arterial, a una dosis de 120 mL. Previo a su administración, y con el objetivo de disminuir el retorno venoso, la vena ilíaca externa fue ocluida con un catéter balón de 7-10/20 mm por debajo del origen de la vena ilíaca interna, manteniéndose la oclusión durante 20 minutos (Figura 1).

Parámetros evaluados

Clínicos. Se realizó evaluación clínica basal previa al procedimiento y repetida durante el seguimiento a 1, 3, 6, 12 y 24 meses. Se evaluaron los siguientes parámetros clínicos:

- Estadios de acuerdo con la clasificación de Fontaine[3], basal y seguimiento.
- Presencia de dolor de reposo y su respuesta al procedimiento.

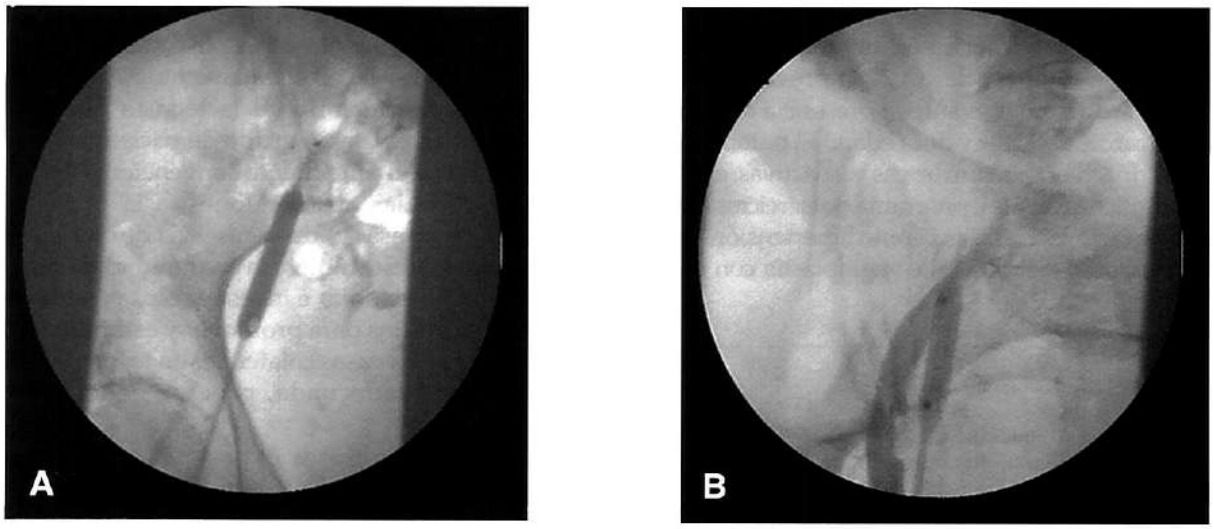


Figura 1. **A**: cateterización de la arteria y vena femoral con oclusión de la vena ilíaca externa. **B**: inyección sustancia de contraste en arteria ilíaca y oclusión de vena ilíaca.

- Lesiones tróficas representadas por úlceras isquémicas y necrosis de tejidos y/o dedos, se las consideró en el seguimiento como Mejor ante cicatrización, Igual sin cambios, o Peor con mayor extensión. En el seguimiento se realizó tratamiento médico intensivo local de las lesiones, antibioticoterapia, tratamiento quirúrgico local con debridación de tejido necrótico y amputación de dedos en caso de ser necesario.

Indice tobillo/brazo. Fue obtenido en reposo, previo al procedimiento, y repetido en el seguimiento a 1, 3, 6, 12 y 24 meses. En los pacientes con más de una determinación durante el seguimiento, se realizó un promedio considerándolo como el valor de seguimiento y comparativo con el basal.

Angiografía con substracción digital. Se realizó angiografía con substracción digital basal, previa a la administración de médula ósea; se determinó una distancia tubo-intensificador que se mantuvo constante en las angiografías de seguimiento a 1, 12 y 24 meses. Los parámetros evaluados incluyeron: cantidad de oclusiones y obstrucciones > 75%, circulación colateral asignándola como pobre/importante, y se determinó un *score* angiográfico basado en publicaciones previas de otros autores[4]. El *score* fue determinado asignando valores a la presencia de obstrucciones y oclusiones en los diversos territorios arteriales: ilíaco, femoral, poplíteo y tibial. Así, un valor 0 corresponde a obstrucciones < 50%; 1 a obstrucciones del 50%-75%; 2 a obstrucciones del 75%-99%; 3 a las oclusiones. En el seguimiento, la presencia de arteria no visualizada previamente y la circulación colateral fueron los parámetros considerados para determinar si el control angiográfico estaba mejor, igual o peor.

Necesidad de amputación. Se tuvo en cuenta la necesidad de amputación durante el seguimiento, considerándose como una amputación menor cuando fue a nivel de dedos, metatarso o mitad del pie, y una amputación mayor a nivel suprapatelar.

Biopsia de piel. En forma previa a la administración de médula ósea se realizó biopsia de piel del miembro inferior comprometido, repitiendo la misma en el seguimiento a 30 días. Se realizaron estudios histomorfológico e inmunohistoquímico con determinación de CD31. Los cortes histopatológicos fueron montados en portaobjetos pretratados con 3-aminopropyltriethoxysilane (No A-3648 Sigma). Se utilizó un anticuerpo monoclonal anti CD31 de Laboratorio DAKO (Cat. NO. N1596) para la identificación cualitativa de células endoteliales mediante microscopía óptica. Este anticuerpo reacciona con una glicoproteína de 100 kDa en las células endoteliales. Se reveló su localización a través de un anticuerpo secundario biotinilado y el complejo estreptoavidina-peroxidasa [Histostain®-SP (Peroxidase) Bulk Kits (Mouse) -Zymed CAT. NO. 85-6643B], utilizando 3,3' diaminobencidina (Liquid DAB-Plus Substrate Kit. Zymed CAT. NO. 00-2020) como cromógeno.

Tolerancia y seguridad. Parámetros de tolerancia hemodinámica y clínica fueron evaluados durante el procedimiento de obtención y administración de la médula ósea. Se tuvo en cuenta la presencia de nuevos síntomas o signos durante el procedimiento y la internación. Se realizó angiografía previa a la administración de médula ósea y se repitió al finalizar el procedimiento, con el objetivo de evaluar la circulación arterial. Se realizó análisis de laboratorio de rutina previo y 24 horas posterior a la administración de médula ósea. En el seguimiento se valoró a la causa de mortalidad.

Análisis estadístico

Se determinaron media (± DE) y promedio. Se realizó análisis de t para muestras pareadas y análisis ANOVA, seguido por el postest Ducan para determinar diferencias en el porcentaje de mejoría entre los grupos. Un valor $p < 0,05$ fue considerado significativo.

RESULTADOS

Treinta y cuatro de los 54 pacientes evaluados cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión, constituyendo la población estudiada. Según los criterios clínicos de inclusión, los 34 pacientes fueron divididos en 3 grupos:

Grupo A: pacientes con claudicación limitante (4/34 pacientes)

Grupo B: pacientes con lesiones tróficas de lenta o sin resolución con tratamiento convencional y sin indi-

TABLA 1
DATOS DEMOGRAFICOS Y CARACTERISTICAS CLINICAS (N = 34)

Características	*Promedio ± DE ó Nº pacientes (%)*
Edad	64 ± 10
Sexo masculino	24 (70)
Diabetes	25 (73)
Insulina	6 (24)
Hipoglucemiantes orales	19 (76)
Hipertensión30 (88)	
Tabaco	19 (55)
Dislipidemia	27 (79)
Estado Fontaine	
III	5 (14)
IV	29 (85)
Lesión trófica (úlceras)	30 (88)
Dolor de reposo	27 (79)
Indice tobillo/brazo reposo	0,42 ± 0,15
Angiografía	
Score angiográfico	10,5 ± 2,7
Nº de oclusiones	72
Nº de obstrucciones significativas	35
Circulación colateral pobre	20 (58)
Tratamiento previo	
Bypass y/o ATP*	11 (32)

*: se refiere a cirugía y/o angioplastia periférica con o sin *stent*.

TABLA 2

DATOS DEMOGRAFICOS Y CARACTERISTICAS CLINICAS DETERMINADAS POR GRUPOS

	Grupo A 4 pacientes	*Grupo B 12 pacientes*	*Grupo C 18 pacientes*
Edad	66 ± 8	64 ± 10	63 ± 10
Sexo masculino 11 (61%)		4 (100%)	9 (75%)
Diabetes			
I	0	1 (8%)	5 (27%)
HO	0	7 (58%)	12 (66%)
Hipertensión 17 (94%)		4 (100%)	9 (75%)
Tabaco 8 (44%)		3 (75%)	8 (66%)
Dislipidemia 15 (83%)		3 (75%)	9 (75%)
Fontaine			
III	4 (100%)	1 (8%)	0
IV	0	11 (91%)	18 (100%)
Lesión trófica 18 (100%)		0	12 (100%)
Dolor reposo 17 (94%)		0	10 (83%)
Indice tobillo/brazo 0,42 ± 0,18		0,45 ± 0,13	0,50 ± 0,10
Angiografía			
Score	10 ± 2	10 ± 2,4	11 ± 3
Oc	5	20	43
Ob	10	14	16
CC-P	3 (75%)	6 (50%)	11 (61%)

I: insulina. HO: hipoglucemiante oral. Oc: oclusiones. Ob: obstrucciones. CC-P: circulación colateral pobre.

cación de amputación mayor por el servicio de Cirugía Vascular (12/34 pacientes)

Grupo C: pacientes con lesiones tróficas de lenta o sin resolución con tratamiento convencional que tenían indicación de amputación mayor por el servicio de Cirugía Vascular (18/34 pacientes)

Los datos demográficos y las características clínicas de la población general y por grupos se presentan en las Tablas 1 y 2.

Fue necesario realizar una amputación mayor a 10 de los 34 pacientes (29%) y 24/34 (70%) no requirieron amputación mayor en el seguimiento.

Pacientes con amputación mayor

En 10/34 pacientes (29%) fue necesaria una amputación mayor 0,23 ± 3,1 meses después del procedimiento. La distribución fue de 0/4 pacientes del Grupo A, 1/12 pacientes del Grupo B y 9/18 pacientes del grupo C.

La mayor frecuencia de amputación se produjo en los pacientes del Grupo C, que tenían indicación de amputación mayor previa al procedimiento. Los 10 pacientes pertenecían al estadio IV de la clasificación de Fontaine, y solamente un paciente mejoró a estadio III, realizándose amputación a los 6 meses del tratamiento por empeoramiento de las lesiones tróficas. De los 10 pacientes amputados, 9 padecían dolor de reposo, con mejoría solamente en un caso, y los 10 tenían lesiones tróficas con mejoría sólo en 2, persistiendo sin modificaciones los restantes 8 pacientes. En el seguimiento, el IT/B basal de 0,26 ± 0,10 mostró un incremento no significativo de 0,28 ± 0,13 con un porcentaje de mejoría del 8%. En la angiografía basal se constató un *score* angiográfico alto de 11 ± 1.

Pacientes sin amputación mayor

Veinticuatro de 34 pacientes (70%) no requirieron una amputación mayor, con un seguimiento promedio de 18 ± 13,5 meses. La distribución fue: 4/4 pacientes en el Grupo A; 11/12 pacientes en el Grupo B; 9/18 pacientes en el Grupo C.

Estadios funcionales según la clasificación de Fontaine

Una mejoría en el estadio clínico de la clasificación de Fontaine fue observada en los 3 grupos:



Figura 2. Paciente del Grupo C. **A**: úlcera isquémica en el dorso del pie (basal). **B**: 12 meses de seguimiento.



Figura 3. Paciente del Grupo C. **A**: lesión de pie (basal). **B**: 24 meses de seguimiento.

Grupo A: 4 pacientes de estadio III basal a estadio II en el seguimiento.

Grupo B: 1/11 pacientes de estadio basal III a estadio II en el seguimiento.

De 10/11 pacientes de estadio basal IV, en el seguimiento 8 pasaron a estadio III, 1 a estadio II y 1 no cambió su estadio.

Grupo C: los 9 pacientes estaban en estadio IV basal; en el seguimiento, 6 pasaron a estadio III, 2 a estadio II y 1 no cambió su estadio.

Lesiones tróficas

Veinte sobre 24 pacientes presentaron lesiones tróficas, con úlceras isquémicas y/o necrosis de dedos: 11/20 en el Grupo B y 9/20 en el Grupo C. Una mejoría significativa de las lesiones, con cicatrización, se observó en el seguimiento en 9/11 pacientes (81%) del Grupo B y en 8/9 (88%) del Grupo C. No hubo empeoramiento de las lesiones en ninguno de los pacientes. En todos se empleó tratamiento médico local de las lesiones, y la debridación quirúrgica del tejido necrótico



Figura 4. **A**: úlcera isquémica basal. **B**: 10 meses de seguimiento.

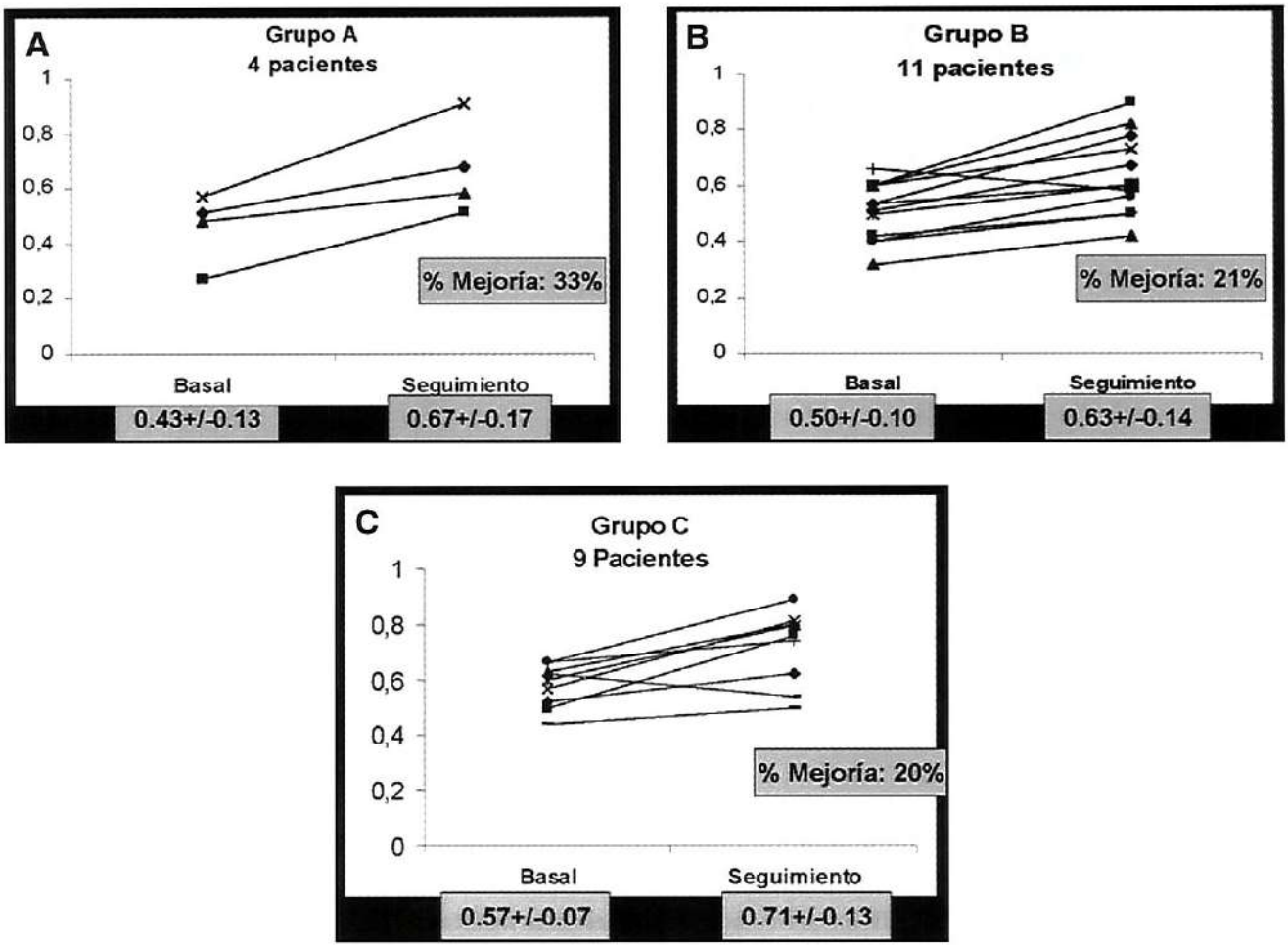


Figura 5. IT/B basal y seguimiento en pacientes sin amputación mayor. **A:** Grupo A ($p < 0,05$). **B:** Grupo B ($p < 0,001$). **C:** Grupo C ($p < 0,01$).

con amputación menor de dedos fue necesaria en 6/20 pacientes. Ejemplos de tratamiento se presentan en las Figuras 2, 3 y 4.

Dolor de reposo

El dolor de reposo estuvo presente en 10/11 pacientes del Grupo B y en 8/9 pacientes del Grupo C. Se constató disminución del dolor en todos los pacientes.

IT/B de reposo

En el seguimiento se produjo un incremento significativo en el IT/B en todos los grupos. En el Grupo A del valor basal obtenido 0,43 ± 0,13 se alcanzó 0,67 ± 0,17 ($p < 0,05$), con un porcentaje de mejoría del 33%. En el Grupo B, del basal obtenido 0,50 ± 0,10 se alcanzó 0,63 ± 0,14 ($p < 0,001$) con una mejoría del 21%. En el Grupo C, del basal 0,57 ± 0,07 se alcanzó 0,71 ± 0,13 ($p < 0,01$) con una mejoría del 20% (Figura 5). El porcentaje de mejoría del Grupo A fue significativamente mayor que el de los Grupos B y C ($p < 0,05$) (Figura 6).

Angiografía con substracción digital

En la angiografía con substracción digital, durante el seguimiento, se observó el incremento de la circulación colateral o la apertura de la arteria no visualizada previamente, en 12/24 pacientes (50%), no hubo modificaciones en la circulación colateral en 11/24 pacientes, y en 1 paciente se observó mayor compromiso de la circulación (Figura 7).

Biopsia de piel

Los hallazgos histomorfológicos característicos de la isquemia crónica con ausencia de vasculatura arterial se observaron en las biopsias de piel obtenidas antes del procedimiento en 10 pacientes. En las biopsias obtenidas en el seguimiento a 30 días se observó un incremento en la microvasculatura (neoformación vascular) con estudio inmunohistoquímico de CD31+, indicativo de células progenitoras endoteliales en los vasos neoformados (Figura 8).

Tolerancia y seguridad

No hubo cambios hemodinámicos significativos durante el procedimiento, ni la presencia de nuevos síntomas o signos. En la angiografía posterior a la adminis-

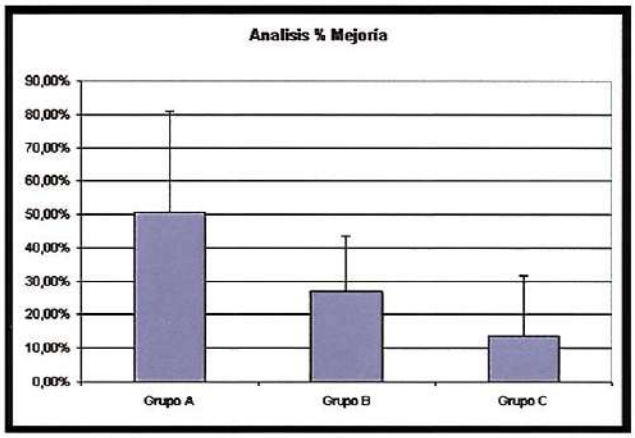


Figura 6. Análisis comparativo del porcentaje de mejoría en el IT/B entre los grupos ($p < 0,05$).

tración de médula ósea, tampoco hubo compromiso de la circulación, trombosis o embolismo periférico. Los análisis de laboratorio posteriores a la administracion de médula ósea no mostraron cambios respecto del basal. El período de internación fue de 24 ± 3 horas. En el seguimiento se registró mortalidad en 4 pacientes (11%) relacionada con:

- Infarto agudo de miocardio en el postoperatorio inmediato de una amputación mayor.
- Paciente en diálisis crónica e infarto agudo de miocardio, a los 6 meses del procedimiento.
- Insuficiencia cardíaca refractaria, al año y 6 meses del procedimiento.
- Septicemia en postoperatorio inmediato de una cirugía de revascularización coronaria, a los 7 meses del procedimiento.

DISCUSION

Estudios preclínicos en animales pequeños demostraron que la administración de factores de crecimiento vascular, como aFGF, bFGF, VEGF y la terapia con genes, estimula el crecimiento de vasos sanguíneos en el tejido isquémico[5]. Debido a la complejidad del proceso natural del desarrollo de vasos colaterales, la administración de un solo factor de crecimiento puede constituir un estímulo subóptimo para el desarrollo de vasos colaterales. Una estrategia basada en la administración de células adultas de la médula ósea parecería ser más lógica, ya que las células progenitoras endoteliales segregan múltiples factores de crecimiento vascular en tiempo y concentración adecuados. Nuestra experiencia previa , preclínica y clínica, de angiogénesis con médula ósea autóloga no fraccionada[6,7] nos motivó para utilizarla como agente biológico en este ensayo clínico.

Con respecto a la ruta de administración, estudios clínicos[8-11] realizados con pacientes con arteropatía periférica sin opción de revascularización demostraron seguridad, tolerancia y eficacia terapéutica con la administración intramuscular de células mononucleares CD34+ en el miembro inferior comprometido. La ruta intraarterial directa, utilizada en este ensayo clínico, nos permitió administrar un volumen mayor de médula ósea (120 mL) y, con el objetivo de evitar un pasaje y lavado rápido de las células, la vena ilíaca externa fue ocluida transitoriamente, teniendo en cuenta que el 70% del retorno venoso se produce a través del sistema venoso profundo.

Los datos demográficos y las características clínicas de los pacientes incluidos en este ensayo indican que: el 32% tenía procedimientos previos no exitosos de angioplastia y/o cirugía, alta incidencia de pacientes diabéticos (73%) especialmente diabético tipo 2 (76%), IT/B de reposo de 0,45 ± 0,15, angiografía con una alta incidencia de obstrucciones y oclusiones con un *score* angiográfico de 10,5 ± 2, y circulación colateral probremente desarrollada en el 58% de los pacientes. La mayoría de los pacientes pertenecían al estadio IV de la clasificación de Fontaine (29/34; 85%) y todos los pacientes de los Grupos B y C tenían dolor de reposo y lesiones tróficas. Estos datos permiten inferir que los

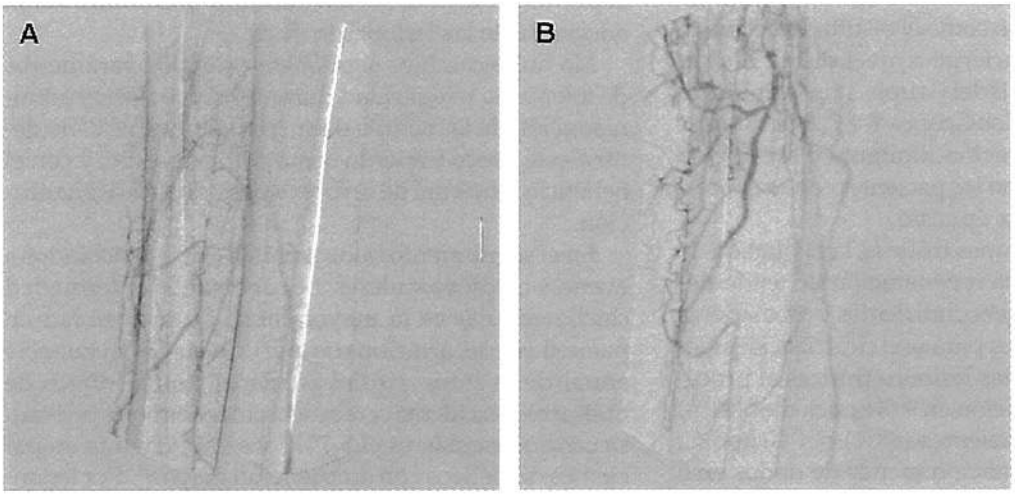


Figura 7. A: angiografía con substracción digital basal. **B**: angiografía con substracción digital seguimiento que muestra incremento de la circulación colateral.

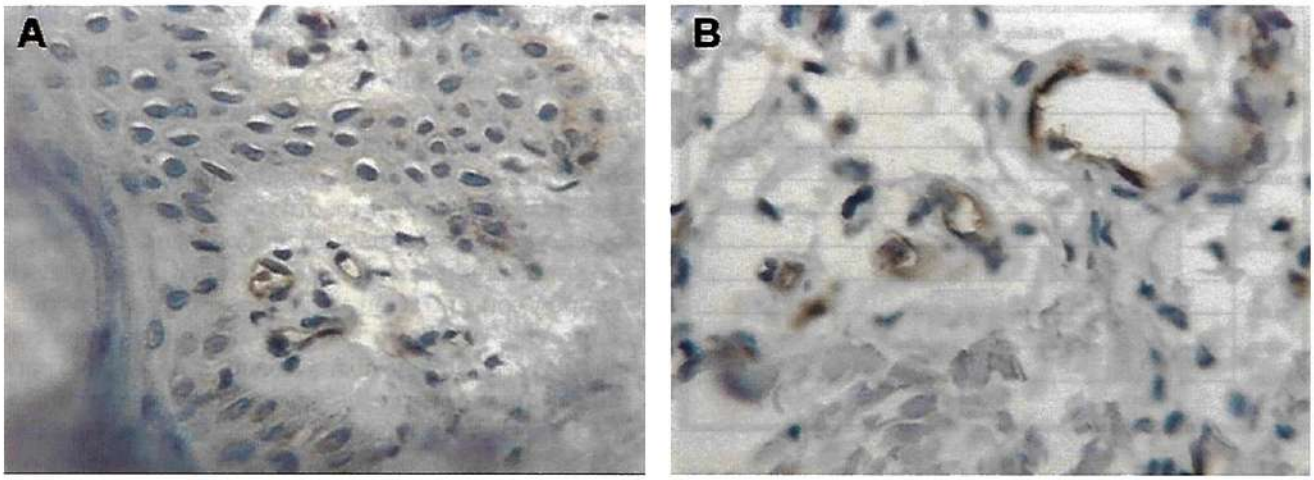


Figura 8. Biopsia de piel, histomorfología y estudio inmunohistoquímico. **A**: previa al tratamiento, mostrando ausencia de capilares. B: 30 días después de la administración de médula ósea, mostrando neoformación vascular y células CD31+ (color marrón) 40X.

pacientes incluidos constituyen una población de alto riesgo para amputación mayor.

El riesgo de amputación mayor en pacientes no diabéticos con claudicación es del 2% y se incrementa 3 veces en pacientes diabéticos con cuadro clínico de isquemia crítica[12]. El no poder optar por un procedimiento de revascularización convencional incrementa aún más el riesgo de amputación mayor.

Debido a la progresión de las lesiones tróficas, la amputación mayor fue necesaria en 10/34 pacientes, siendo aplicada casi exclusivamente en los pacientes (9/10) pertenecientes al Grupo C, quienes ya antes del procedimiento propuesto tenían indicación de amputación mayor por parte del servicio de Cirugía Vascular. Es necesario destacar que la amputación pudo ser evitada en 9/18 pacientes del Grupo C (50%).

Analizando a los pacientes sin amputación, en 24/34 con un seguimiento de 18 ± 13 meses se constató una respuesta positiva en la valoración de los parámetros clínicos, con mejoría del dolor de reposo y en el estadio de la clasificación funcional de Fontaine.

También observamos diferencias estadísticamente significativas en el IT/B de todos los grupos, hallazgo que puede ser interpretado como el resultado del incremento de la circulación arterial a nivel distal. El porcentaje de mejoría del IT/B del Grupo A fue significativamente mayor que el de los Grupos B y C. Por lo tanto, los pacientes con claudicación limitante y sin opción de revascularización fueron los pacientes con mejor respuesta al procedimiento propuesto.

En relación con las lesiones tróficas, la evolución de las úlceras isquémicas y la regeneración de tejido dependen del aporte de oxígeno, nutrientes y mediadores solubles que son necesarios para una cicatrización adecuada[13]. La respuesta de las lesiones tróficas al procedimiento mostró cicatrización en 9/11 pacientes (81%) del Grupo B y en 8/9 pacientes (88%) del Grupo C, siendo necesaria la amputación menor de dedos en 6 pacientes. Se postula que el procedimiento propuesto mejoraría la perfusión tisular y la circulación arterial a través del desarrollo de vasos colaterales, permitiendo la cicatrización óptima de las lesiones.

El análisis de la angiografía con substracción digital presenta algunas limitaciones. No se realizó la evaluación de los angiogramas por un laboratorio independiente (Core Lab), y si bien se mantuvo una distancia tubo/intensificador constante, la fuerza de inyección del contraste pudo variar de estudio a estudio, lo cual puede modificar la valoración de la circulación colateral o el hallazgo de nuevos vasos. No obstante, teniendo presentes estas limitaciones, se comprobó un incremento en la circulación colateral o el desarrollo de nuevos vasos colaterales en el 50% de los pacientes.

En la biopsia de piel se observó, en el seguimiento a 30 días, un incremento en la microvasculatura, neoformación vascular (angiogénesis) y en la presencia de células progenitoras endoteliales por inmunohistoquímica de CD31+. Estos hallazgos puden ser considerados un efecto biológico positivo de las células de la médula ósea al incrementar la circulación y mejorar la perfusión tisular, lo cual permitió una cicatrización adecuada de las lesiones tróficas.

No hubo cambios significativos en los parámetros de tolerancia y seguridad durante la obtención y administración de la médula ósea, lo cual permite considerar a este procedimiento como de bajo riesgo, y con el beneficio adicional de un breve período de hospitalización.

En el seguimiento hubo 4 óbitos (11%) vinculados a eventos cardiovasculares. Se sabe que la enfermedad cardiovascular es la mayor causa de mortalidad en pacientes con arteriopatía periférica. La frecuencia anual de eventos cardiovasculares, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causa cardiovascular, es el 5-7%[14] y se incrementa en pacientes diabéticos con amputación mayor[15]. Por lo tan-

to, la mortalidad observada se relaciona más con la evolución de la enfermedad vascular que con el procedimiento realizado.

CONCLUSIONES

La administración de médula ósea autóloga no fraccionada vía intraarterial directa, con oclusión transitoria del retorno venoso, puede constituir un tratamiento alternativo, procedimiento factible, tolerable y seguro, en pacientes con arteriopatía periférica sin opción de revascularización convencional. Si bien el número de pacientes de este estudio es reducido, el procedimiento propuesto muestra su eficacia terapéutica potencial y avala la realización de estudios futuros con un mayor número de pacientes.

SUMMARY

INTRA-ARTERIAL ADMINISTRATION OF UNFRACTIONED AUTOLOGOUS BONE MARROW IN PATIENTS WITH SEVERE PERIPHERAL ARTERIOPATHY

Clinical trial testing intra-arterial administration of unfractioned autologous bone marrow (UABM) in patients with severe peripheral arteriopathy and without revascularization options. Primary end point was to assess feasibility, safety and tolerance of the procedure.

Material and method. *120 ml of UABM were intra-arterially administrated in the inferior compromised limb immediately after obtained. Clinical parameters (Fontaine stage, rest pain, trophic lesions) and ankle-brachial index (ABI) were evaluated baseline and during the follow-up (1, 3, 6, 12, and 24 months). Angiography was performed baseline and also at 1, 12, and 24 months. Skin biopsy was carried out baseline and after 30 days.*

Results. *34/54 patients fulfilled the inclusion/exclusion criteria. 10/34 patients (29%) needed major amputation, performed 0.23 ± 3.1 months after the procedure; no significant improvement was observed in the clinical parameters, ABI or angiography. In 24/34 patients (70%) amputations were not necessary during a mean follow-up period of 18 ± 13.5 months. Significant improvement was observed in the clinical parameters, ABI and angiography. Immunohistochemical stain with CD31+ studies on skin biopsy at 30 days showed microvasculature increment. No side effects were observed in safety and tolerance parameters. Mortality was recorded in 4 patients (11%) during follow-up. The deaths were not related to the procedure but to cardiovascular events.*

Conclusions. *Intra-arterial administration of UABM might be considered a feasible, well-tolerated and safe procedure in patients with severe peripheral arteriopathy. Although the number of patients is low, the procedure shows potential therapeutic efficacy, which warrants further studies in a larger number of patients.*

Key words: *Peripheral arteriopathy. Angiogenesis. Autologous bone marrow.*

Bibliografía

1. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D: A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. J Vasc Surg 2007; 45: 1185-1191.
2. Vicario J, Piva J, Pierini A: Transcoronary sinus delivery of autologous bone marrow and angiogenesis in pig models with myocardial injury. Cardiovasc Radiat Med 2002; 3: 91-94.
3. Pousti TJ, Wilson SE, Williams RA: Clinical examination of the vascular system. *En*: Veith FJ, Hobson RW, Williams RA (eds): Vascular surgery. Principle and practice. McGraw Hill 1994; pp 77.
4. Faglia E, Favales F, Quarantiello A: Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcers. Diabetes Care 1998; 21: 625-630.
5. Isner M, Asahara T. Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for neovascularization. J Clin Invest 1999; 103: 1231-1236.
6. Vicario J, Campo C, Piva J: One-year follow-up of transcoronary sinus administration of autologous bone marrow in patients with chronic refractory angina. Cardivasc Revasc Med 2005; 6: 99-107.
7. Vicario J, Campos C, Piva J: Transcoronary sinus administration of autologous bone marrow in patients with chronic refractory stable angina. Phase 1. Cardiovasc Radiat Med 2004; 5: 71-76.
8. Kawamura A, Horie T, Tsuda I: Prevention of limb amputation in patients with limbs ulcers by autologous peripheral blood mononuclear cell implantation. Ther Apher Dial 2005; 9: 59-63.
9. Gu Y, Zhang J, Qi L: A clinical study on implantation of autologous bone marrow mononuclear cells after bone marrow stimulation for treatment of lower limb ischemia. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi 2006; 20: 1017-1020.
10. Lazarous DF, Unger EF, Epstein SE: Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1239-1244.
11. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. Lancet 2002; 360: 427-435.
12. Kannel WB, Skinner JJ Jr, Schwartz MJ, et al: Intermittent claudication: incidence in the Framingham Study. Circulation 1970; 41: 875-883.
13. Singer AJ, Clark RAF: Cutaneous wound healing. N Engl J Med 1999; 341: 738-746.
14. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al: ACC/AHA 2005 Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary. A collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1239-1312.
15. Kapelrud H: Lower.limb amputations and diabetes. Tidsskr Nor Laegeforen 2006; 126: 2261-2263.

Mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica. Resultados de un manejo especializado

LILIA L. LOBO MARQUEZ*, RAMIRO CASTELLANOS†, SERGIO GONZALEZ‡, SOLEDAD ALVAREZ§, CLAUDIO JOO TURONI¶, RODRIGO DE ROSA**, VALENTINA BICHARA**

El objetivo del presente trabajo fue describir variables relacionadas con la mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y disfunción sistólica (DS) del ventrículo izquierdo (VI) atendidos en un servicio especializado. ***Material y método*****: estudio descriptivo, retrospectivo, de una muestra de 40 pacientes del Departamento de IC. Mejoría de FE: aumento de 20 puntos respecto de la FE del VI basal. Seguimiento mínimo: 6 meses.** ***Resultados*****: 9 pacientes (22,5%) mejoraron la FEVI. No se observaron diferencias significativas en la edad, la distribución por sexo o las variables del laboratorio, entre los grupos con y sin mejoría de la función del VI. La fibrilación auricular (FA) fue una variable que se asoció con ausencia de mejoría (chi cuadrado = 12,6; p < 0,01). La etiología de la IC (isquémica** ***versus*** **no isquémica) no se asoció con la evolución de los pacientes (chi cuadrado = 2,4; p = NS). Los pacientes que presentaron mejoría de la función ventricular tuvieron una FE inicial menor que los del grupo sin mejoría. En 6 pacientes se utilizó terapia de resincronización cardíaca (TRC). Todos presentaron basalmente bloqueo completo de rama izquierda (BCRI). Se observó asociación significativa entre el uso de TRC y la mejoría de los pacientes (chi cuadrado = 7,28; n = 40; p < 0,01). En el subgrupo en que se colocó cardiodesfibrilador (CDI) (n = 9) se observó que hubo asociación entre el uso de CDI/TRC (n = 2) y la mejoría (chi cuadrado = 9; p < 0,01). El uso del CDI aislado tuvo impacto neutro en la función VI.** ***Conclusión*****: las variables relacionadas con una mejoría de la FE en nuestro servicio fueron: FE basal más baja, ritmo sinusal, empleo de resincronizador en presencia de BCRI en el electrocardiograma basal.**

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 310-317

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Especialistas en IC. Mejoría de FE.

La insuficiencia cardíaca (IC) es una condición clínica altamente prevalente que atenta contra la sobrevida y la calidad de vida. Se acompaña de cambios hemodinámicos, activación neurohormonal, respuesta inflamatoria, estrés oxidativo y muerte progresiva de células cardíacas (isquemia, necrosis y/o apoptosis). La presencia de comorbilidades, propias de esta población, complica aún más este sombrío pronóstico.[1] Pese a los avances de la actual terapia farmacológica, la evolución desfavorable se produce en forma aparentemente inexorable. Los Departamentos de Insuficiencia Cardíaca son recursos valiosos para los pacientes con esta patología. En manos de especialistas, los pacientes considerados avanzados o refractarios pueden, en algunos casos, iniciar, y en otros, optimizar las terapias médicas que han demostrado un beneficio en la sobrevida. Esta optimización no se refiere solamente a la implementación de distintos fármacos para IC, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA), los betabloqueantes (BB) y la espironolactona, entre otros, sino también en un mejoramiento de la posología, ya que muchas veces son indicados y manejados de manera subóptima[2].

Instituto de Cardiología. San Miguel de Tucumán.

* Jefe del Departamento de Insuficiencia Cardíaca. Miembro del Comité de Insuficiencia Cardíaca de la FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA.

† Jefe de Unidad Coronaria. Departamento de Electrofisiología.

‡ Departamento de Electrofisiología.

§ Ex Jefe de Residentes. Miembro del Comité de Insuficiencia Cardíaca de la FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA.

¶ Facultad de Medicina. Departamento Biomédico. Orientación Fisiología. UNT. INSIBIO CONICET.

** Ex Rotante de la Residencia de Cardiología.

Dirección postal: Lilia Luz Lobo Márquez. Avenida Mitre 760. 4000 San Miguel de Tucumán. Pcia. de Tucumán. Argentina.

e-mail: cucu@tucbbs.com.ar

La versión digitalizada de este trabajo está disponible en www.fac.org.ar

El Departamento de IC se encarga de implementar los recursos diagnósticos y terapéuticos de manera personalizada, a fin de optimizar su manejo. El trabajo conjunto con otros servicios, clínicos y cardiológicos (hemodinamia, cirugía, electrofisiología, rehabilitacion cardiopulmonar) ayuda a que pacientes considerados críticamente enfermos puedan acceder a nuevas formas de terapias, aun no farmacológicas, que pueden impactar en la sobrevida[3,4].

La experiencia nos demuestra que en algunos pacientes con diagnóstico de IC avanzada, refractaria, en estadio D, se produjo una franca recuperación clínica y funcional.[5,6] Por lo tanto, tenemos en los Departamentos de IC una herramienta que podría modificar radicalmente el desfavorable pronóstico de esta población de pacientes.

Para la realización de este trabajo partimos de la hipótesis de que, en determinados pacientes, existirían variables que se relacionan con una mejoría de la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI). Esta hipótesis cobra relevancia porque permitiría la identificación de un grupo de pacientes potencialmente respondedores a intervenciones implementadas en servicios especializados. Esta población podría ser candidata a diversas opciones terapéuticas, farmacológicas y no farmacológicas, que, en manos de especialistas en IC, podrían diferir temporaria o definitivamente el trasplante cardíaco.

El objetivo de este trabajo fue identificar en pacientes con IC y disfunción sistólica (DS), atendidos en un servicio especializado en IC, aquellas variables que se relacionan con una mejoría de la FE del VI.

MATERIAL Y METODO

Población

Se incluyeron en el presente trabajo los pacientes con diagnóstico de IC, DS, en estadio D de la clasificación del ACC y del AHA[4], derivados al Departamento de Insuficiencia Cardíaca del Instituto de Cardiología de Tucumán entre enero y diciembre de 2007. Para el manejo de esta población se aplicaron las normas habituales del Departamento de IC, que incluyen: examen clínico, toma de presión arterial, frecuencia cardíaca, cuantificación clínica de la severidad de la IC, electrocardiograma (ECG), laboratorio y estudios de imágenes no invasivos: ecocardiograma bidimensional Doppler y radiocardiograma para evaluar el grado de disfunción del VI y su probable etiología. En todos los casos se empleó el tratamiento médico máximo tolerado (TMM) para IC, betabloqueantes (BB), inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y/o bloqueantes de los receptores de angiotensina II (BRA), espironolactona, digital y la menor dosis de diuréticos necesaria a fin de mantener peso seco[7,8]. En casos seleccionados, y según clínica y hemodinamia, se agregaron nitratos y/o hidralazina[8].

En presencia de arritmias, la droga de elección fue la amiodarona, y si la arritmia era considerada causa de la IC se realizó control de ritmo como primera opción. En caso de fibrilación auricular (FA) ante el fracaso del control del ritmo, se optó por control de frecuencia cardíaca (FC) según protocolo del Servicio (digital y BB). En presencia de FA se empleó anticoagulación oral (ACO), indicación que se mantuvo con el antecedente de embolia y/o trombo en VI, y también con ritmo sinusal con una FE < 20%.[8] Si la etiología era isquémica, se adicionó terapia antiplaquetaria (baja dosis de aspirina y/o clopidogrel) e hipolipemiantes[8].

En situaciones especiales, los pacientes fueron sometidos a tratamientos de cardiología intervencionista (CCG-PTCA), tratamientos quirúrgicos (revascularización, cirugía valvular, cirugías antirremodelantes) y/o tratamientos eléctricos (marcapasos, resincronizadores [RSC] y resincronizadores más cardiodesfibriladores [RSC+CDI]).[8]

Criterios de inclusión

Fueron incluidos en el estudio los pacientes en estadio D remitidos al Departamento de IC que, luego de recibir el tratamiento especializado antes mencionado, lograron:

a) Mejoría de la FE. Considerando como tal al aumento de la FE del VI en 20 puntos respecto del valor basal, según la siguiente fórmula: FE final - FE basal. La evaluación de la función ventricular se realizó por ecocardiograma bidimensional Doppler (método de Simpson). Todos los pacientes fueron evaluados con el mismo equipo de ecocardiografía (HP-Image Point HX o Accuson Cequoia PC52) y por el mismo operador, quien fue el encargado tanto de la realización del estudio basal como del realizado a 6 meses de la intervención del Departamento de IC.

b) Estabilidad clínica. En el momento de la inclusión el paciente debía haberse mantenido clínicamente estable durante los 3 meses previos, en clase funcional (CF) I-II de la clasificación de la NYHA. Se consideró necesaria la estabilidad clínica debido a la probada relación entre síntomas-congestión y deterioro de la función ventricular.

c) Adherencia óptima a la terapia médica implementada. Se consideró óptima cuando la adherencia era del 75% o mayor.

Criterios de exclusión

Fueron excluidos los pacientes a quienes, por algún motivo, no se pudo aplicar y/o no lograron cumplir con el protocolo de evaluación, manejo y tratamiento habitual del Departamento de IC.

Protocolo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo de tipo descriptivo. Los pacientes incluidos fueron seguidos por un pe-

ríodo de entre 6 meses y un año luego de la primera consulta en el Departamento de IC. Se realizaron evaluaciones periódicas de las variables en estudio en cada una de las visitas programadas, las cuales, según la estabilidad clínica, fueron estipuladas cada 7, 15 o 30 días. Todos los pacientes incluidos fueron educados en medidas higiénico-dietéticas. En cada visita se adjuntó una ficha diseñada por el Servicio en la que los pacientes debían registrar diariamente la terapia médica, lo cual permitió realizar el cálculo de adherencia. Como parte del tratamiento, los pacientes fueron derivados al Servicio de Rehabilitación Psicofísica donde fueron sometidos a controles y evaluaciones periódicos complementarios.

Variables en estudio

En todos los pacientes se evaluó: edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular (FRCV), comorbilidades, laboratorio y etiología. En particular decidimos evaluar el impacto del uso de dispositivos RSC/CDI, uno u otro, luego de la optimización de la terapia médica y otras intervenciones terapéuticas consideradas necesarias.

Consideraciones éticas

Se solicitó autorización al Comité de Docencia e Investigación de nuestra institución para la realización del registro. En todo momento se protegió la identidad de los pacientes y se les solicitó autorización escrita para disponer de los datos clínicos registrados en la historia clínica fuente del Departamento de IC.

Análisis estadístico

Para el análisis de las variables cualitativas se usó la prueba de chi cuadrado, y para las variables cuantitativas la prueba t de Student. En caso de ser más de dos variables, se empleó ANOVA/MANOVA con post test de Newman Keuls. Las variables categóricas fueron expresadas como porcentaje (%) y las continuas como media ± error estándar. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con un valor de probabilidad menor del 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

De los 128 pacientes que concurrieron al Departamento de IC en el año 2007, 51 (39,8%) presentaron diagnóstico de IC en estadio D y DS al momento de la derivación. Cuarenta pacientes de esta población (31,2% del total) cumplieron los criterios de inclusión e ingresaron en el registro. De estos 40 pacientes, 9 (22,5%) presentaron mejoría de la FE > 20 puntos, alcanzando el objetivo propuesto.

En cuanto a las características de la población en estudio, 37 pacientes (93%) fueron de sexo masculino, y la edad promedio fue 54,2 ± 17,2 años. No hubo diferencias significativas en la edad ni en la distribucion por sexo entre los grupos con y sin mejoría de la FE del VI. La distribución de factores de riesgo cardiovasculares fue la siguiente: hipertensión arterial, 30 pacientes (75%); diabetes, 15 pacientes (38%); dislipidemia, 14 pacientes (35%); tabaquismo, 25 pacientes (63%).

Entre las comorbilidades encontramos 12 pacientes (28%) con fibrilación auricular, 14 (35%) con síndrome cardiorrenal y 6 (15%) con síndrome anémico. La presencia de FA fue la única variable que se asoció con ausencia de mejoría de los pacientes (mejoría: 7 *versus* no mejoría: 5; chi cuadrado = 12,6; $p < 0,01$).

Las variables de laboratorio (urea, creatinina y hematocrito) no mostraron diferencias de significación entre ambos grupos, y tampoco se alteraron al final del estudio (Tabla 1).

En la población estudiada se diferenciaron dos grupos según su probable etiología; isquémico (33%) y no isquémico (67%). En el grupo no isquémico, el 78% (21/27) correspondió a miocardiopatías primarias (MCP) del grupo mixto, según la clasificación del AHA[9] y miocardiopatías dilatadas (MCD) consideradas como idiopáticas (MCDI). En este grupo hubo un solo caso de clara etiología parasitaria (MCD chagásica). En el grupo MCP registramos un solo paciente con diagnóstico de miocardio no compactado. En el grupo no isquémico, y sin MCD, identificamos un paciente con cardiopatía dilatada de etiología valvular (CDV) y 3 con cardiopatía dilatada de etiología hipertensiva (CDHTA), según clasificación del AHA[9].

En el total de la población, 9 pacientes presentaron mejoría en la función del VI según los objetivos de este trabajo: 1 paciente perteneciente al grupo isquémico y 8 pertenecientes al no isquémico (6 MCDI y 2 CDHTA).

La etiología de la IC (isquémica *versus* no isquémica) no se asoció con la evolución de los pacientes (chi cuadrado = 2,4; p = NS). La relación entre evolución de los pacientes y etiología en el grupo no isquémico se presenta en la Figura 1.

La FE inicial promedio del VI fue 24% ± 8% evaluada por ecocardiografía bidimensional Doppler color.

En la Figura 2a se observa la FE inicial y final de los pacientes que tuvieron mejoría de la FV y de aquellos que no la tuvieron. Los pacientes con mejoría de la FV tuvieron una FE inicial menor que los del grupo sin mejoría. La FE final en el grupo con mejoría fue mayor que la inicial y final del grupo sin mejoría.

Complementando estos datos, los diámetros de fin de diástole y de fin de sístole, al finalizar el período de seguimiento, fueron menores en el grupo con mejoría (Figura 2b).

Al realizar el análisis de las distintas variables entre el grupo no isquémico con MCDI y mayor número de pacientes y el grupo isquémico, si bien no hubo diferencias en la FE inicial (MCDI: 22% ± 2%; n = 21 *versus* isquémico: 27% ± 2%; n = 13; p = 0,052) y final (MCDI: 33% ± 3%; n = 21 *versus* isquémico: 29% ± 2%; n = 13; p = NS), el incremento de la FE sí presentó diferencias

TABLA 1
CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO

	Grupo con mejoría (n = 9)	*Grupo sin mejoría (n = 31)*	*Total (n = 40)*
Edad (años)	59,2 ± 5,8	52,7 ± 3,1	54,2 ± 17,2
Sexo (varones/mujeres)	7/2	30/1	37/3
Etiología isquémica	1	12	13
Etiología no isquémica	8	19	27
FR cardiovascular			
HTA (n; %)	7; 77	23; 74	30; 75
DBT (n; %)	3; 33	12; 39	15; 38
DLP (n; %)	3; 33	11; 35	14; 35
TAB (n; %)	6; 66	19; 61;	25; 63
Comorbilidades			
FA (n; %)	5; 55**	7; 29	12; 30
Síndrome cardiorrenal (n; %)	3; 33	11; 35	14; 35
Anemia (n; %)	1; 11	5; 16	6; 15
Datos de laboratorio			
Urea inicial (mg/dL)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,0	0,5 ± 0,0
Urea final (mg/dL)	0,4 ± 0,1	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,4
Creatinina inicial (mg/dL)	1,1 ± 0,1	2,5 ± 0,7	2,3 ± 0,5
Creatinina final (mg/dL)	1,1 ± 0,1	2,5 ± 0,7	2,3 ± 0,5
Hematocrito inicial(%)	43,1 ± 1,5	4,4 ± 1,7	39,3 ± 2,1
Hematocrito final (%)	38,4 ± 2,6	38,2 ± 2,6	39,3 ± 2,2

FR: factores de riesgo. HTA: hipertensión arterial. DBT: diabetes. DLP: dislipidemia. TAB: tabaquismo. FA: fibrilación auricular permanente. Inicial: al comienzo del estudio. Final: al final del estudio. **: $p < 0,01$ con mejoría *versus* sin mejoría (chi cuadrado).

(MCDI: 11 ± 3 puntos; n = 21 *versus* isquémico: 1 ± 3 puntos; n = 13; $p < 0,05$) en ambos grupos, pero sin alcanzar la mejoría de 20 puntos buscada.

En 6 pacientes se empleó TRC; 4 presentaron mejoría y 2 no. Todos presentaron basalmente bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) Hubo asociación significativa entre el uso de TRC y la mejoría de la FV de los pacientes (chi cuadrado = 7,28; n = 40; $p < 0,01$). En el subgrupo en que se colocó CDI (n = 9) también se comprobó que hubo asociación entre el empleo de CDI/

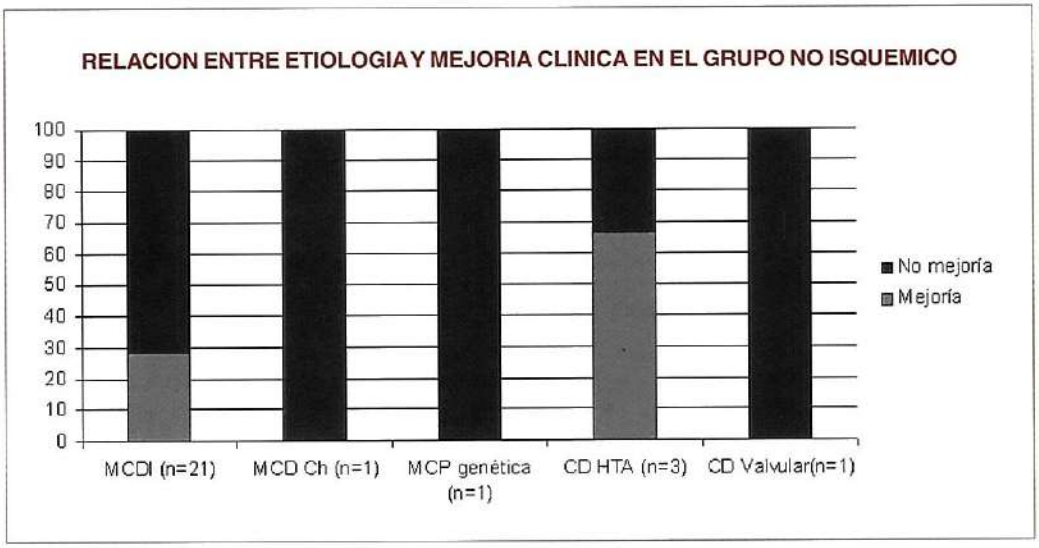


Figura 1

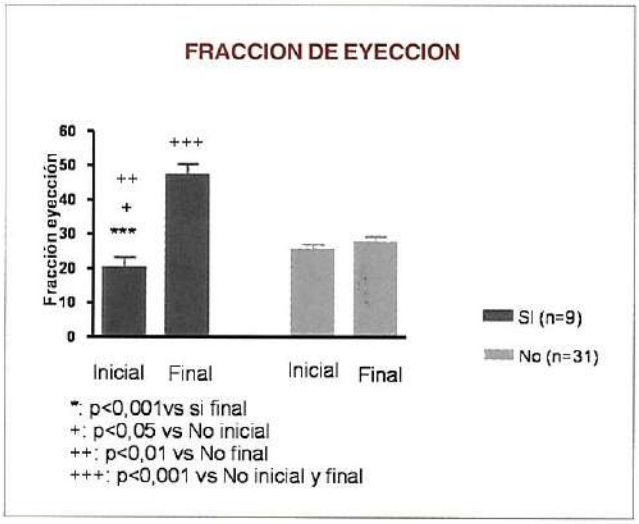


Figura 2a

TRC (n = 2) y la mejoría (chi cuadrado = 9; p < 0,01). El uso de CDI sin RSC no se relacionó con cambios en la FE del VI.

DISCUSION

Existen variables modificables y no modificables inherentes al paciente, enfermedad de base y tratamiento que podrían ser responsables de una mejoría en la FE.

Según la literatura, las MCD parten basalmente de una más baja FE con respecto a la CD isquémica, pero al mismo tiempo presentan mayor probabilidad de recuperación de la función ventricular.[8] Si bien en este trabajo no se encontró correlación entre la etiología y la FE inicial y/o final, la recuperación de la función ventricular izquierda fue mayor en los pacientes con MCDI, lo cual sugiere que ofrecerían una mejor respuesta a la intervención especializada. Esta observación se aplica aun después de haber revascularizado en forma completa y apropiada al grupo de etiología isquémica. El sustrato necrótico/isquémico y la remodelación consecuente determinan, en este grupo, la menor probabilidad de recuperación (falta de viabilidad) comparada con la falta de un sustrato anatómico definido en la cardiopatía dilatada no isquémica. El empleo de la RMN despierta gran interés para el reconocimiento de músculo viable, tanto en la población isquémica como en la que no lo es. Si bien en este trabajo no se evaluó presencia de viabilidad miocárdica, este dato podría predecir el tipo de respuesta a la intervención realizada[6]. No se puede descartar que los pacientes inicialmente identificados como MCD presentaran causas modificables y corregibles no consideradas en el momento del primer contacto con el Departamento de IC, y que al optimizar su manejo parecerían revertir la situación de deterioro basal. Resulta interesante destacar la especial evolución del grupo denominado MCDI, no sólo por su respuesta a la optimización de la terapia sino también por la referida a dispositivos electrónicos. Destacamos que los 4 pacientes con RSC que mejoraron su FE, 2 de ellos con CDI, pertenecían a esta población.

El RSC fue una variable que determinó una mejoría de la función ventricular izquierda estadísticamente significativa. En este registro, la presencia de BCRI fue el criterio seleccionado para optar por la resincronización ventricular. Los resultados obtenidos demuestran lo efectivo de seleccionar esta terapia en base a criterios del ECG de superficie. No sabemos si el uso de la terapia eléctrica en pacientes sin BCRI tendría los mismos resultados, planteando interrogantes sobre la implicancia de la disincronía mecánica como único criterio de selección[10-13]. Actualmente el avance de la ecocardiografía en el campo de la resincronización car-

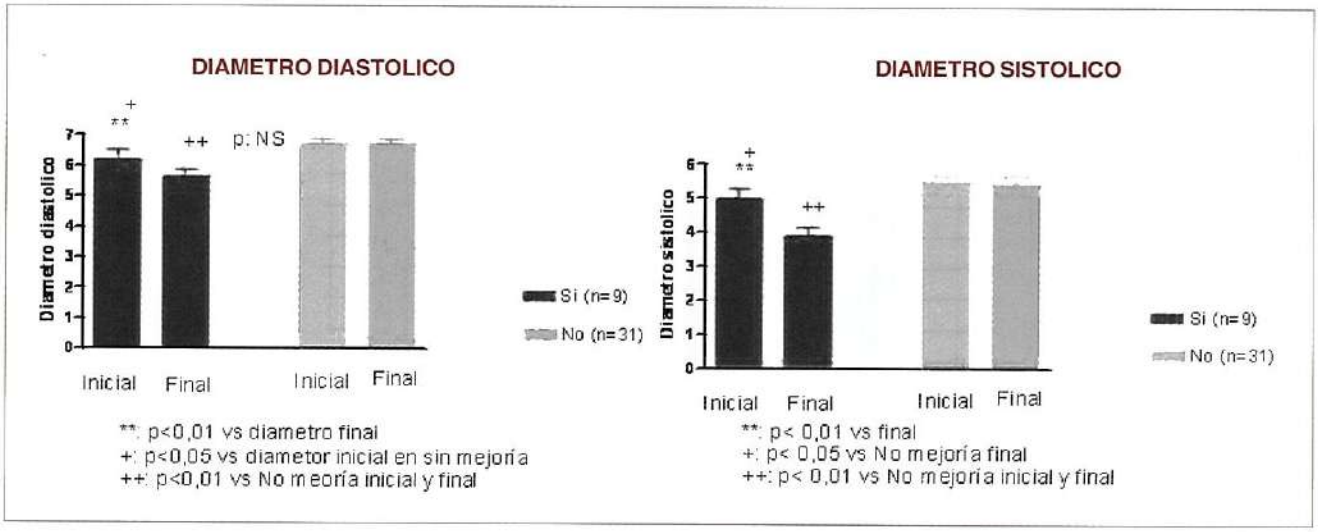


Figura 2b

díaca podría aportar algunas respuestas[14]. Los pacientes que recibieron CDI sin RSC no mejoraron su función ventricular, pero tampoco se deterioraron. Este hallazgo no se relaciona con reportes previos de la literatura sobre el impacto negativo del dispositivo CDI en la función ventricular[15,16]. Es probable que la terapia óptima que recibieron estos pacientes disminuyera el número de eventos arrítmicos, y por ende las descargas del dispositivo. Tampoco debemos olvidar que al manejar a estos pacientes en servicios especializados de electrofisiología, una programación adecuada del dispositivo así como su regular chequeo por parte de estos servicios, evitó la estimulación innecesaria del VD, explicando así el impacto neutro del CDI en la función ventricular.

La presencia de FA fue una variable que estuvo relacionada con la no mejoría de la función ventricular, por lo cual creemos que la reversión a ritmo sinusal, en los casos de FA e IC, a pesar de disponer de datos no concordantes en la literatura mundial, puede constituirse en una intervención apropiada[17]. Los pacientes que se mantuvieron con FA a pesar del control óptimo de la frecuencia cardíaca (FC) no mejoraron su función ventricular. No debemos olvidar a la taquicardiamiopatía agravante de la MCD y lo difícil que resulta el control real de la FC. Estos resultados muestran, una vez más, el impacto positivo de la contribución auricular en los pacientes con IC, así como lo necesario que es mantener el sincronismo AV. Otra ventaja del ritmo sinusal es la posibilidad de optimizar los resultados beneficiosos de una resincronización cardíaca, en caso de que la misma estuviera indicada. Sabemos que la ablación del nodo AV como tratamiento de la FA en pacientes con IC, no es, en realidad, la solución del problema, aun colocando un RSC postablación[18]. Optar por dejar un paciente con IC en FA nos plantea un sinnúmero de interrogantes, sin olvidar lo difícil que suele resultar el manejo de drogas antiarrítmicas y anticoagulantes, junto a la polifarmacia que reciben estos pacientes, muchos de ellos añosos y con comorbilidades. En la actualidad, la posibilidad del control del ritmo con la ablación de las venas pulmonares brinda una nueva opción terapéutica para esta población, en el intento por restaurar el ritmo sinusal[19].

El tratamiento personalizado, en manos de especialistas y grupos multidisciplinarios, es probable que impacte de manera favorable en las variables, modificables y controlables, de mal pronóstico que se reportan en la literatura[20,21].

La intervención de estos pacientes es mucho más que una mera optimización de drogas para manejar la IC. "Intervenir" implica considerar al paciente desde un punto de vista global, recordando que, como ya dijimos, se trata, en general, de pacientes añosos, con comorbilidades, con cardiopatía isquémica previa, o portadores de MCD no evaluadas con arritmias, trastornos de conducción, disincronía eléctrica y/o mecánica, y en algunos casos candidatos potenciales a muerte súbita.

Poder identificar a los pacientes respondedores a intervenciones especializadas resulta todo un desafío, teniendo presente que no todos los grupos tendrán la misma evolución, aun ante similares intervenciones.

Es posible que en aquellos sujetos que mejoraron la FE, el descenso o la normalización del BNP (péptido natriurético cerebral), no realizada de forma rutinaria en este trabajo, podría diferenciar un grupo con mayor estabilidad clínica y neurohormonal, y a la vez identificar a una población con mayor probabilidad de mantener en el tiempo la mejoría de la FE alcanzada[22].

La identificación de un grupo de pacientes como no respondedores a estas intervenciones especializadas, individualiza, a su vez, a una población que es candidata a un manejo más agresivo en forma precoz. El "verdadero paciente con IC avanzada", en estadio D, refractario al tratamiento médico, es un candidato "real" al trasplante cardíaco.

Limitaciones

Esta muestra, de tamaño reducido, representa a la población de un solo departamento especializado en IC, razón por la cual los resultados no pueden extrapolarse a la población general. Sin embargo, resulta interesante reflejar la experiencia de un único departamento especializado en IC que muestra que es posible y necesario aplicar intervenciones farmacológicas y no farmacológicas agresivas en pacientes con IC avanzada. Debemos destacar que no se evaluó "dosis máxima tolerada" de los fármacos que recibieron estos pacientes, ya que "máximo" no siempre significa "óptimo", ni viceversa. No fue la finalidad de este trabajo evaluar el manejo de drogas; este fue un punto más a considerar, como parte de la estrategia intervencionista del departamento de IC. Del mismo modo, tampoco se detalló la programación de los dispositivos implantados por estar en manos de un departamento especializado (el de Electrofisiología), que evaluó la mejor programación posible en cada paciente en particular. Por otra parte, entendemos que no siempre es factible determinar el origen de la cardiopatía dilatada o MCP, y que esta dificultad puede influir en los resultados encontrados, pero al mismo tiempo refleja la dificultad del mundo real de poder establecer con precisión la etiología de estos pacientes.

CONCLUSIONES

Al evaluar la mejoría de la FE del VI en pacientes con IC y DS, manejados por un servicio especializado, no encontramos en las características clínicas, epidemiológicas, etiológicas y de laboratorio, diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que mejoraron y los que no lo hicieron.

Las variables relacionadas con mejoría de la FE en nuestro Servicio fueron el deterioro basal de la FE del VI, el ritmo sinusal, el tener implantado un resincronizador por disincronía eléctrica (presencia de BDRI), con o sin CDI.

Es probable que la suma de recursos aplicados en servicios especializados sea determinante de la mejoría alcanzada.

SUMMARY

LEFT VENTRICLE EJECTION FRACTION IMPROVEMENT IN PACIENTS WITH HEART FAILURE AND SYSTOLIC DYSFUNCTION

The aim of this registry was to identify variables related with left ventricle ejection fraction (LVEF) improvement in patients with heart failure (HF) and systolic dysfunction (SD) managed by a heart failure care unit.

Material and methods. *This is a descriptive and retrospective study that included a sample of 40 patients submitted to the heart failure department. We defined ejection fraction improvement as an increase of 20% comparing with the initial one at the time the patient was admitted at the heart failure department. The mean follow up was at least 6 months.*

Results. *The ejection fraction improved in 9 patients (22.5%). We did not find any significant difference for age, sex, and laboratory variables between the groups with and without ejection fraction improvement. The presence of atrial fibrillation was associated with no improvement in ejection fraction (chi-square = 12.6; $p < 0.01$). The heart failure etiology (ischemic vs. non-ischemic) was not associated with the clinical evolution (chi-square = 22.4; p = NS). The patients with improvement had an initial ejection fraction lesser than the group with no improvement. Cardiac resynchronization therapy (CRT) was used in 6 patients, all of them with basal left bundle-branch block. There was a significant association between the use of cardiac resynchronization therapy and patient improvement (chi square = 7.28; N = 40; $p < 0.01$). In the subgroup with implantable cardioverter-defibrillator therapy (ICD) (N = 9) we also observed an association between the use of ICD/CRT (N = 2) and patient improvement (chi-square = 9; $p < 0.01$). The use of isolated ICD had a neutral effect in the LV function.*

Conclusions. *Lower basal ejection fraction, sinus rhythm, and the use of CRT in presence of basal left bundle-branch block were related to the ejection fraction improvement in patients admitted at our heart failure department.*

Key words: *Heart failure. Heart failure specialists. Ejection fraction improvement.*

Bibliografía

1. De Luca L, Fonarow G, Adams K, Mebazza A, Tavazzi L, Swedberg K, Gheorghiade M: Acute heart failure syndromes: clinical scenarios and pathophysiologic targets for therapy. Heart Fail Rev 2007; 12: 97-104.
2. Groote P, Isnard R, Assyag P, et al: Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO Survey. Eur J Heart Fail 2007; 9: 1205-1211.
3. Young J: Refractory heart failure. Curr Cardiol Rep 1999; 1: 67-81.
4. Jessup M, Brozena S: Heart failure. Review article. N Engl J Med 2003; 348: 2007-2018.
5. Binkley F, Lesinski A, Ferguson J, et al: Recovery of normal ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy: predictors of an increasingly prevalent clinical event. Am Heart J 2008; 155: 69-74.
6. Haristein M, Berliner J, Shah S, Taegtmeyer H, Gheorghiade M: Normalization of ejection fraction and resolution of symptoms in chronic severe heart failure is possible with modern medical therapy: clinical observations in 11 patients. Am J Therapeutics 2008; 15: 206-213.
7. Dec W: Management of acute decompensated heart failure. Curr Probl Cardiol 2007; 32: 321-366.
8. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, et al, on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Review: Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2007; 9: 684-694.
9. Maron J, Towbin J, Thiene G, et al: AHA Scientific Statement Contemporary. Definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcome Research and Functional Genomic and Translational Biology Interdisciplinary Working Group and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 2006; 113: 1807-1816.
10. Leclercq C, Faris O, Tunin R, et al: Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. Circulation 2002; 16: 1760-1763.
11. Cleland J, Dubert J, Erdmann E, et al: Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 1539-1549.
12. Bristow M, Saxon L, Boehmer J, et al: Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004; 350: 2140-2150.
13. Beshai J, Grimm R, Sherif N, et al: Cardiac resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. N Engl J Med 2007; 357: 2461-2471.
14. Vidal B, Sitges M, Marigliano A, et al: Optimizing the programation of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle-branch block. Am J Cardiol 2007; 100: 1002-1006.
15. Singh J, Hall J, McNitt S, et al: Factors influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia/fibrillation. Finding from The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II). J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1712-1720.
16. Germano J, Reynold M, Essebag V, et al: Frequency and causes of implantable cardioverter-defibrillator therapies: Is device therapy proarrhythmic? Am J Cardiol 2006; 97: 1255-1261.
17. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al: Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2667-2677.
18. Jayanthi N, Steinberg K, Steinberg J: Cardiac resynchronization therapy in the setting of permanent atrial fibrillation and heart failure. Curr Opin Cardiol 2008; 23: 9-15.
19. Hsu L, Jais P, Sanders P, et al: Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. N Engl J Med 2004; 351: 2373-2383.
20. Castellanos R, Lobo Márquez L, González S: Isquemic cardiomiopathy, heart failure and sudden death. A compre-

hensive line of reasoning. Rev Fed Arg Cardiol 2007; 36: 125-129.
21. González S, Castellanos R, Osatinsky M, et al: Tormenta arrítmica en miocardiopatía dilatada chagásica. Manejo clínico y ablación por radiofrecuencia como alternativa terapéutica. Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 163-168.
22. Parthenakis F, Patrianakos A, Haritakis C, et al: NT-proBNP response to dobutamine stress echocardiography predicts left ventricular contractile reserve in dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2008; 10: 475-481.

Es harto fácil que quien atraviesa un océano termine con la impresión de que el mar está hecho de olas, antes que de agua. SIR ARTHUR EDDINGTON.

Programa *Heart Care Network* Argentina. Primer programa de prevención secundaria en la República Argentina

ANTONIO J. PASCA*, SILVIA D. SPAIRANI*, EDGARDO MOSCARDI*, GUSTAVO G. PEREIRO*, NORBERTO CORNEJO*, HUGO LASTIRI*, en representación de los Investigadores del *Heart Care Network* Argentina

El *Heart Care Network* Argentina, integrante de una organización internacional, constituyó el primer programa multicéntrico nacional en prevención secundaria para reconocer y mejorar el manejo de los factores de riesgo ateroescleróticos en esta franja de la población, consolidar la continuidad del tratamiento, incrementar el compromiso de los pacientes en todos los aspectos involucrados en su cuidado y alcanzar las metas internacionales vigentes en el momento de su lanzamiento. El presente trabajo tiene como meta evaluar la implementación de este Programa en 66 centros de salud de distintos lugares de la República Argentina, en pacientes oriundos de todas las provincias. En ocho años de duración, el programa incorporó 14.485 pacientes, que fueron analizados al ingreso, de los cuales 6.632 cumplieron un seguimiento estricto de un año, y 4.297 de dos años. El examen evidencia una alta incidencia de factores de riesgo cardiovasculares, que justifica la aplicación de programas de similares características, dado el beneficio que aportan las medidas adoptadas. A pesar de que los datos demuestran una mejoría significativa en cuanto a los guarismos de tensión arterial sistólica y diastólica, colesterol total, LDL y HDL, triglicéridos y glucemia, y una mejoría leve para el índice de masa corporal, nuestros pacientes no llegaron a cumplir satisfactoriamente las metas internacionales, excepto en lo relacionado con la actividad física: al comienzo del estudio el 60% de nuestra población no practicaba ninguna actividad física mientras que al año de seguimiento sólo se mantenía inactivo el 16%, y el 14% a los dos años.

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 318-326

Palabras clave: *Heart Care Network* Argentina. Primer Programa Multicéntrico Nacional. Prevención secundaria. Factores de riesgo ateroesclerótico.

En la literatura médica se acumula una vasta información científica que demuestra que la corrección de los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares mediante la implementación de enérgicas medidas médico-terapéuticas reduce significativamente la incidencia de nuevos episodios ateroescleróticos que afectan los vasos sanguíneos.[1-17]

En la actualidad, las afecciones cardiovasculares, y especialmente las que comprometen la circulación coronaria, son las causantes de la mayor morbimortalidad, y tienen un enorme impacto socioeconómico en los sistemas de salud de todas las comunidades del mundo[18-25]. Pese a lo cual en la práctica médica habitual, y específicamente en la Argentina, las guías de prevención generalmente no se utilizan, o bien se lo hace de manera insuficiente y/o inadecuada, a pesar de su beneficio probado por múltiples ensayos clínicos randomizados y prolongados en el tiempo[26-30]. Se pone así de manifiesto la amplia distancia existente entre la medicina basada en la evidencia de los grandes estudios y la llevada a cabo en la realidad del ejercicio médico profesional cotidiano[26-35].

Con la intención de achicar la brecha nació el *Heart Care Network*, un programa de prevención secundaria que fue introducido simultáneamente en varios países, con el fin común de ser útil en el reconocimiento de los factores de riesgo cardiovascular y en un mejor manejo de los mismos, mediante el empeño de un grupo de profesionales de la salud, con el afán de disminuir la morbimortalidad de los padecimientos cardiovasculares ateroescleróticos y de elevar la calidad y la expectativa de vida de esta significativa franja de pacientes. Constituye, pues, una organización internacional

* Sociedad de Cardiología del Oeste Bonaerense (SCOB).
Dirección postal: Antonio J. Pasca. El Payador 5160. 1682 Villa Bosch. Prov. de Buenos Aires. Argentina.
e-mail: jpasca@intramed.net.ar
La versión digitalizada de este trabajo está disponible en www.fac.org

multicéntrica concebida para optimizar el cumplimiento de las metas internacionales vigentes.

La República Argentina ha participado activamente en esta estructura, dando lugar al *Heart Care Network* Argentina (HCNA), primer programa multicéntrico argentino instaurado en la cardiología de nuestro país en el área de prevención secundaria. Los objetivos planteados para el Programa fueron: 1) la identificación y el manejo óptimo de los factores de riesgo cardiovascular; 2) asegurar la continuidad del tratamiento de los pacientes; 3) incrementar el compromiso de los enfermos en todos los aspectos involucrados en su cuidado; 4) cumplir con las metas internacionales vigentes para prevención secundaria de la *American Heart Association*.

El programa comenzó a aplicarse en octubre de 1997, luego de múltiples reuniones de trabajo en las que se discutieron los lineamientos generales del *Heart Care Network* internacional, que fueron adaptados a nuestra población.

MATERIAL Y METODO

Al ingresar al programa, la población fue dividida en dos grupos:

Tipo I. Constituido por enfermos a los que se les otorgaba el alta hospitalaria inmediatamente después de un evento coronario agudo o luego de ser sometidos a un procedimiento de revascularización coronaria.

Tipo II. Integrado por coronarios crónicos.

Se utilizaron múltiples materiales didácticos y de comunicación.

El seguimiento fue trimestral durante los primeros seis meses del primer año; luego el paciente fue controlado semestralmente.

Un médico responsable del Programa dirigió y monitorizó, en cada centro asistencial, de manera constante, el cumplimiento de las pautas establecidas. Un coordinador fue encargado de la recolección de los datos de los pacientes y de la explicación y entrega del material informativo a los mismos, manteniendo informado del progreso del programa a los participantes. Los médicos del servicio de cardiología y de los consultorios externos, según la institución interviniente, fueron los responsables de incorporar al programa a los enfermos, informar sobre sus factores de riesgo y realizar el control y la recolección de datos del seguimiento.

En cada control se realizaba medición de la tensión arterial, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, glucemia, índice de masa corporal, actividad física, tabaquismo y grado de cumplimiento de la dieta del Plan de Alimentación, con predominio vegetariano progresivo hipocalórico. Se registraba la existencia de nuevos eventos cardiovasculares y se efectuaba la corrección medicamentosa en caso de ser necesario. Además, en ítem aparte, se constataba la causa de abandono del Programa (muerte de etiología cardíaca o extracardíaca u otras causas).

TABLA 1
METAS TERAPEUTICAS PROPUESTAS

Tensión arterial sistólica (TAS)	≤ 140 mmHg
Tensión arterial diastólica (TAD)	≤ 90 mmHg
Colesterol total (CT)	≤ 200 mg/dL
Colesterol LDL	≤ 100 mg/dL
Colesterol HDL	≥ 40 mg/dL
Triglicéridos (T)	≤ 150 mg/dL
Glucemia (G)	≤ 110 mg/dL
Hemoglobina glicosilada	≤ 7%
Peso corporal	Disminución del 5% al 10%
Indice de masa corporal (IMC)	≤ 25
Plan de alimentación	Vegetariano, progresivo, hipocalórico, hiposódico y/o hipohidrocarbonado
Actividad física	Caminatas de 30 minutos, 3 a 5 veces/semana, o rehabilitación supervisada
Concientización del paciente	
Tabaquismo	Suspensión total, promoviendo charlas educativas, grupos de autoayuda y terapia específica

Las metas propuestas se detallan en la Tabla 1.

Los miembros del grupo HCNA se reunieron periódicamente con el propósito de evaluar la marcha del Programa y efectuar las modificaciones pertinentes, en base a las contingencias que surgieran durante su implementación. Paralelamente, por variados métodos de comunicación, se mantuvo un permanente intercambio entre las distintas instituciones adheridas, facilitando la interconexión fluida. La información fue almacenada en una base de datos y analizada estadísticamente.

RESULTADOS

En ocho años de implementación, el HCNA ingresó un total de 14.485 pacientes; intervinieron 933 médicos, representantes de 66 centros de salud de diversos lugares de la República Argentina, abarcando tanto el ámbito público (20%) como el privado (80%). Se efectuaron 52.569 visitas a pacientes oriundos de todas las provincias del territorio nacional, con lo cual se obtuvo una muestra muy representativa de la cardiología federal de la Nación[36-40].

En este trabajo analizaremos las características de la muestra al ingreso en el Programa; 6.632 pacientes que cumplieron un seguimiento estricto de 12 meses; 4.297 cuyo control fue de 24 meses y 431 que fallecieron durante el HCNA.

Características de nuestra población al ingresar al Programa

Cantidad total de pacientes de sexo masculino: 10.044 (69%). Cantidad total de pacientes de sexo femenino: 4.441 (31%). (Figura 1.)

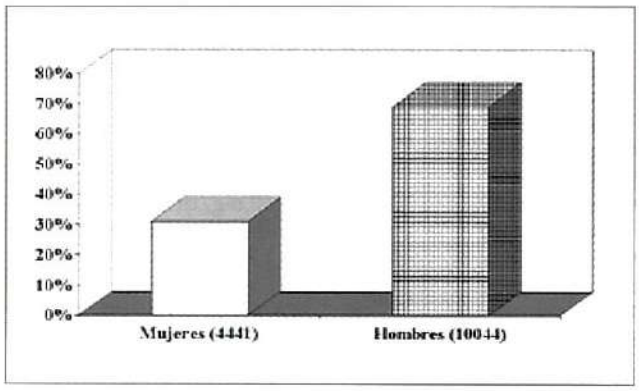


Figura 1. Población general. Distribución por sexo.

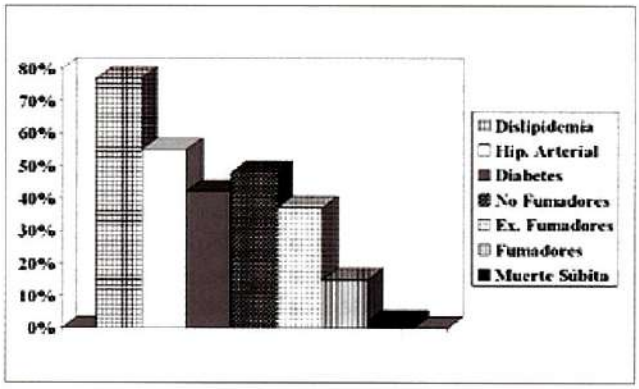


Figura 2. Población general. Antecedentes.

Edad promedio: 69 ± 11,37 años. Hombres: 67 ± 11,29 años. Mujeres: 71 ± 11,45 años.

Dislipidemia: 11.153 pacientes (77%). HTA: 7.967 pacientes (55%). Diabetes *mellitus*: 6.084 pacientes (42%). No fumadores: 6.953 pacientes (48%). Ex fumadores: 5.359 pacientes (37%). Fumadores al ingreso en el Programa: 2.173 pacientes (15%). Muerte súbita (hombre < 55/mujer < 60): 290 pacientes (2%). (Figura 2.)

Los diagnósticos cardiovasculares al momento del ingreso en el Programa fueron: angina de pecho crónica estable 71%; infarto de miocardio 52%; angioplastia 23%; cirugía de revascularización 21%; insuficiencia cardíaca 11%; arritmias 9%; enfermedad vascular periférica 8%; enfermedad cerebrovascular 5%; enfermedad valvular 2%; marcapasos cardíaco 2%; otros 9%. (Figura 3.)

Valores en el momento del ingreso al Programa

Al ingresar al Programa, 11.009 pacientes (76%) registraron cifras tensionales sistólicas menores de 140 mmHg y 3.476 (24%) cifras superiores a 141 mmHg; 12.747 pacientes (88%) presentó cifras tensionales diastólicas inferiores a 90 mmHg y 1.738 (12%) cifras superiores a 91 mmHg.

El colesterol total promedio fue 233 ± 46,13 mg/dL. El 30% de la muestra (4.346 pacientes) presentó valores inferiores a 200 mg/dL; el 34% (4.925 pacientes) entre 201 y 239 mg/dL; el 36% (5.214 pacientes) cifras mayores de 240 mg/dL.

El colesterol HDL promedio fue 42 ± 9,27 mg/dL. El 10% de la población (1.461 pacientes) exhibió cantidades superiores a 60 mg/dL; el 20% (2.907 pacientes) entre 50 y 59 mg/dL; el 36% (5.211 pacientes) entre 40 y 49 mg/dL; y el 34% restante (4.906 pacientes) cifras menores de 40 mg/dL.

El colesterol LDL promedio fue 158 ± 34,31 mg/dL. El 12% de los pacientes (1.742) registró valores por debajo de 100 mg/dL; el 23% (3.327) entre 101 y 129 mg/dL; el 29% (4.206) entre 130 y 159 mg/dL; y el 36% (5.210) niveles superiores a 160 mg/dL.

Los triglicéridos promedio fueron 238 ± 112,81 mg/dL. El 2% (287 pacientes) con cantidades menores de 150 mg/dL; el 41% (5.941 pacientes) entre 151 y 200 mg/dL; y el 57% (8.257 pacientes) dosajes superiores a 201 mg/dL.

La glucemia promedio fue 112 ± 28,75 mg/dL. El 2% (291 pacientes) por debajo de 70 mg/dL; el 41% (5.936 pacientes) entre 71 y 110 mg/dL; y el 57% (8.258 pacientes) por encima de 111 mg/dL.

El índice de peso corporal promedio fue 28 ± 4,55. Solamente el 21% de los pacientes se encontró dentro de la normalidad (3.038). Entre 25 y 29,9 se ubicó el 51% (7.391 pacientes); por encima de 30, el 28% de los pacientes (4.056).

El 60% de los pacientes (8.688) no efectuaba actividad física. El 22% (3.183 pacientes) lo hacía una sola vez a la semana; el 9% (1.299 pacientes) dos veces, y el 6% (871 pacientes) tres veces. El 3% de los pacientes (444) estaba en plan de rehabilitación.

Seguimiento

Llevaron un seguimiento estricto por un año 6.632 pacientes, cumpliendo el plan señalado en los párrafos anteriores y observando las variaciones que se detallan a continuación:

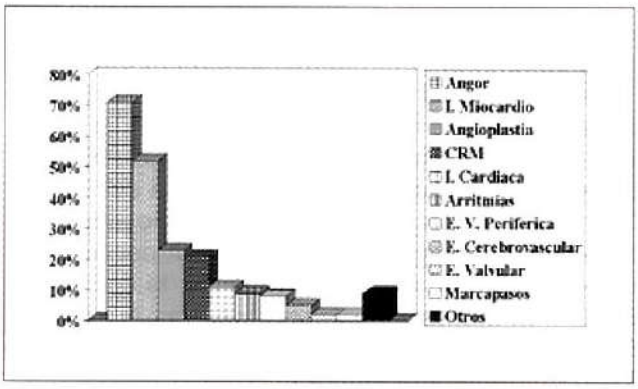


Figura 3. Población general. Diagnóstico.

Tensión arterial sistólica. El 87% de la cohorte (5.772 pacientes) registró cifras menores de 140 mmHg y el 13% (860 pacientes) superiores a 141 mmHg.

Tensión arterial diastólica. El 96% de los pacientes (6.368) presentó valores inferiores a 90 mmHg; el 4% (264 pacientes) presentó valores superiores a 91 mmHg.

Colesterol total. El 53% de la muestra (3.518 pacientes) presentó valores inferiores a 200 mg/dL; el 34% (2.252 pacientes) valores entre 201 y 239 mg/dL; y el 13% restante (862 pacientes) valores superiores a 240 mg/dL.

Colesterol HDL. El 11% de la población (726 pacientes) presentó cantidades superiores a 60 mg/dL; el 24% (1.587 pacientes) entre 50 y 59 mg/dL; el 41% (2.723 pacientes) entre 40 y 49 mg/dL; el 24% restante (1.596 pacientes) cifras menores de 40 mg/dL.

Colesterol LDL. El 24% de los pacientes (1.592) registró valores inferiores a 100 mg/dL; el 38% (2.524 pacientes) registró entre 101 y 129 mg/dL; el 25% (1.655 pacientes) entre 130 y 159 mg/dL; y el 13% restante (861 pacientes) niveles superiores a 160 mg/dL.

Triglicéridos. El 20% (1.322 pacientes) presentó cantidades menores de 150 mg/dL; el 21% (1.403 pacientes) entre 151 y 200 mg/dL; el 59% (3.907 pacientes) dosajes mayores de 201 mg/dL.

Glucemia. El 1% (59 pacientes) presentó menos de 70 mg/dL; el 44% (2.899 pacientes) entre 71 y 110 mg/dL; el 55% (3.674 pacientes) presentó cifras superiores a 111 mg/dL.

Indice de masa corporal. El 27% de los pacientes (1.769) estaba dentro de la normalidad; el 49% (3.272) entre 25 y 29,9; el 24% (1.591) presentó valores superiores a 30.

Actividad física. Ninguna: 16% (1.042 pacientes). Una vez por semana: 15% (1.019 pacientes). Dos veces por semana: 20% (1.320 pacientes). Tres veces por semana: 45% (2.972 pacientes). Rehabilitación: 4% (279 pacientes).

Cumplieron con las pautas del seguimiento por el lapso de dos años 4.297 pacientes, observando las variaciones que detallamos a continuación.

Tensión arterial sistólica. El 87% (3.719 pacientes) registró cifras menores de 140 mmHg y el 13% (578 pacientes) cifras superiores a 141 mmHg.

Tensión arterial diastólica. El 97% de los pacientes (4.162) presentó valores inferiores a 90 mmHg y el 3% (135) superiores a 91 mmHg.

Colesterol total. El 59% de la muestra (2.534 pacientes) presentó valores inferiores a 200 mg/dL; un 30% (1.299 pacientes) entre 201 y 239 mg/dL; y 11% (464 pacientes) cifras superiores a 240 mg/dL.

Colesterol HDL. El 12% de la población (530 pacientes) presentó cifras superiores a 60 mg/dL; el 25% (1.085 pacientes) entre 50 y 59 mg/dL; el 42% (1.784 pacientes) entre 40 y 49 mg/dL; el 21% restante (898 pacientes) cifras superiores a 40 mg/dL.

Colesterol LDL. El 31% de los pacientes (1.339) presentó valores inferiores a 100 mg/dL; el 37% (1.581) entre 101 y 129 mg/dL; el 21% (913) entre 130 y 159 mg/dL; el 11% (464) presentó valores superiores a 160 mg/dL.

Triglicéridos. El 21% (920 pacientes) presentó valores menores de 150 mg/dL; el 15% (639 pacientes) entre 151 y 200 mg/dL; el 64% (2.738 pacientes) dosajes mayores de 201 mg/dL.

Glucemia. El 1% de los pacientes (54) presentó valores inferiores a 70 mg/dL; el 44% (1.859) entre 71 y 110 mg/dL; el 55% (2.384) valores superiores a 111 mg/dL.

Indice de masa corporal. El 28% (1.207 pacientes) se encontró dentro de la normalidad; el 48% (2.080 pacientes) entre 25 y 29,9; el 24% (1.010 pacientes) presentó valores superiores a 30.

Actividad física. Ninguna: 14% (606 pacientes). Una vez por semana: 13% (558 pacientes). Dos veces por semana: 22% (959 pacientes). Tres veces por semana: 48% (2.058 pacientes). Rehabilitación: 3% (116 pacientes).

Mortalidad durante el Programa

Durante el Programa fallecieron 431 pacientes. El 76% de los óbitos (329 pacientes) fue de etiología cardiovascular y el 24% restante (102 pacientes) extracardiovasculares. La principal causa de muerte fue la muerte súbita (59%; 195 pacientes); un 6% (20 pacientes) se produjo por infarto agudo de miocardio; otro 6% (21 pacientes) por insuficiencia cardíaca y un 3% (11 pacientes) por accidente cerebrovascular.

DISCUSION

Indudablemente, el siglo XX ha sido el período de consolidación, auge y perpetuación de las patologías cardiovasculares.

Las enfermedades cardiovasculares representan la causa de un tercio del total de aproximadamente 57.000.000 de muertes que se producen en el mundo anualmente, y ocupan el primer lugar en la distribución global de causas. Es evidente que estamos en presencia de un nuevo azote: la epidemia cardiovascular. Y la Argentina no escapa a ella: la cardiopatía isquémica es una de las patologías más importantes entre sus habitantes. El accidente cerebrovascular, aunque con menor frecuencia, tiene igual trascendencia porque genera diversos grados de incapacidad psicofísica.

Múltiples y heterogéneos estudios científicos controlados han demostrado claramente las bondades de la identificación adecuada y del control óptimo de los factores de riesgo y la reducción en la morbimortalidad mediante la utilización de medidas higiénico-terapéuticas. A pesar de ello y de la alta rentabilidad de su aplicación, subsiste una brecha entre la medicina basada en la evidencia y la práctica médica cotidiana.

Esta situación alarmante coloca a la cardiología en

la cima de las especialidades médicas, y es precisamente la prevención cardiovascular la senda a transitar tal vez como única defensa para modificar el panorama.

En función de la problemática planteada se formó un grupo nacional multidisciplinario de profesionales que constituyó el HCNA. Este Programa estuvo dirigido a pacientes víctimas de un evento cardiovascular o enfermos sometidos a algún procedimiento de revascularización miocárdica, con el fin común de ser útil en el reconocimiento y mejoría en el manejo de los factores de riesgo cardiovasculares.

La población estudiada presentó una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en el momento del ingreso al Programa, con una significativa tasa de dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes *mellitus*, siendo los diagnósticos cardiovasculares más sobresalientes la angina de pecho crónica y el infarto de miocardio, favorecidos posiblemente por ser un grupo con edad promedio elevada.

El sexo masculino representó el 69% de la muestra y el femenino resultó con un promedio de edad mayor que el masculino, siendo el segmento de 70 a 79 años el más relevante; en contraposición, en los hombres el segmento más relevante fue el de 60 a 69 años, confirmando la tendencia de que las enfermedades cardiovasculares se manifiestan más tardíamente en la mujer (Figura 4).

En el ítem tensión arterial, los resultados en el seguimiento han sido los esperados, lo cual demuestra que los colegas y los enfermos poseen buena concientización sobre los efectos deletéreos de la hipertensión arterial y los beneficios de su control; el 87% y el 97% de los pacientes se hallaban con sus cifras tensionales sistólicas y diastólicas respectivamente normalizadas a los dos años de haberse incorporado al Programa (Figuras 5 y 6).

Distinto el resultado en el tema metabólico. Al momento del ingreso al Programa, el 70% de la muestra presentaba valores de colesterol total superiores a 200 mg/dL; peor aún fueron los registros de la fracción LDL:

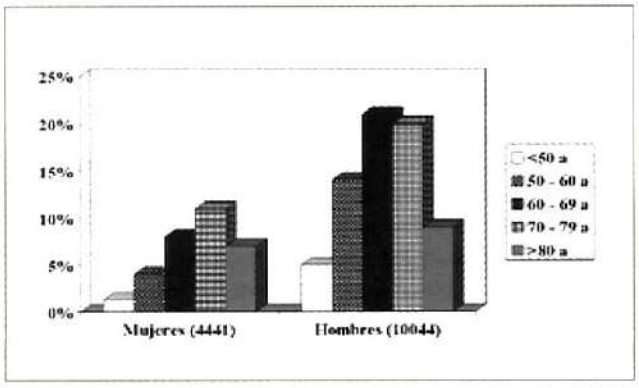


Figura 4. Población general. Distribución por edades.

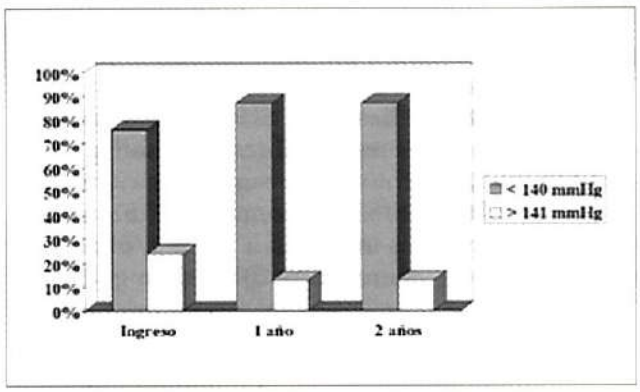


Figura 5. Tensión arterial sistólica.

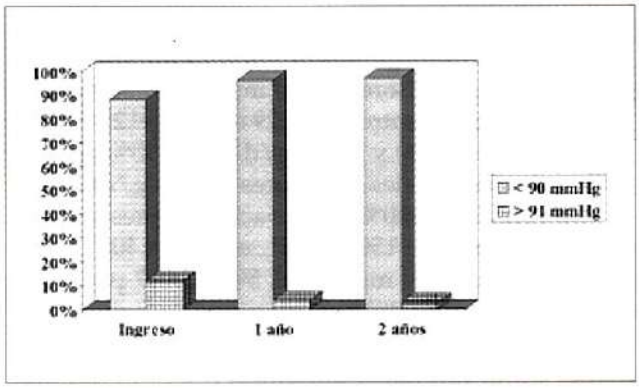


Figura 6. Tensión arterial diastólica.

el 88% de los pacientes ostentaba cifras superiores a 100 mg/dL y el 34% de los pacientes exhibía un colesterol HDL por debajo de 40 mg/dL. En cuanto a los triglicéridos, el 65% de la población presentaba cifras superiores a 200 mg/dL y el 41% estaba en el segmento entre 151 y 200 mg/dL. El 57% de las mediciones de la glucemia se encontraba más allá de 110 mg/dL.

Al año del seguimiento, los índices de colesterol total, LDL y HDL variaron entre el 70% y el 47% para los valores superiores a 200 mg/dL, para el primero; entre el 88% y el 76% para cifras mayores a 100 mg/dL para el segundo; y entre el 34% y el 24% para las cifras por debajo de 40 mg/dL, para el tercero. Los triglicéridos oscilaron entre el 65% y el 59% para las determinaciones superiores a 200 mg/dL; y entre el 41% y el 21% para el segmento entre 151 y 200 mg/dL. La glucemia varió entre el 57% y el 55% para los valores mayores de 110 mg/dL.

A los dos años del seguimiento, los índices de colesterol total, LDL y HDL variaron entre el 70% y el 41% para valores superiores a 200 mg/dL, para el primero; entre el 88% y el 69% para cifras mayores de 100 mg/dL, para el segundo; y entre el 34% y el 21% para las cantidades inferiores a 40 mg/dL, para el tercero (Figuras 7, 8 y 9). Los triglicéridos oscilaron entre el

65% y el 64% para las determinaciones superiores a 200 mg/dL y entre el 41% y el 11% para el segmento entre 151 y 200 mg/dL (Figura 10). La glucemia varió entre el 57% y el 44% para los valores mayores de 110 mg/dL (Figura 11).

Si bien en el seguimiento se redujeron todas las cifras del perfil lipídico y glucídico, no se alcanzaron las metas internacionales propuestas.

El índice de masa corporal (IMC) ha sido uno de los ítems más difíciles de optimizar, partiendo ya con un elevado porcentaje de la población (79%) con valores superiores a 25, variando al 73% y 72% al año y a los dos años de seguimiento, respectivamente, lo cual señala la necesidad imperiosa de instituir conductas más agresivas, dada la estrecha relación existente entre las enfermedades cardiovasculares y la obesidad (Figura 12).

Por el contrario, se debe destacar el aumento tan significativo de la actividad física en la población de esta muestra, considerando este punto como uno de los logros más importantes en la implementación del Programa. Posiblemente se deba a la contención y a la bue-

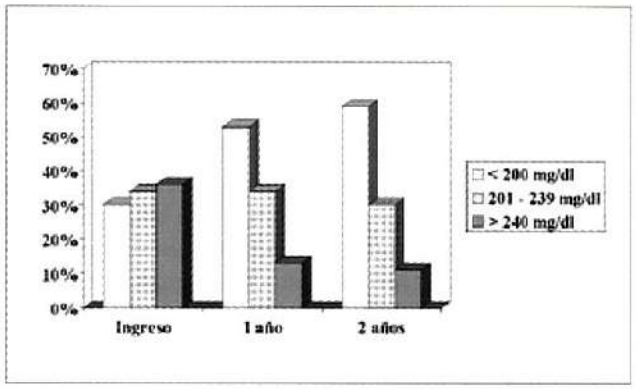


Figura 7. Colesterol total.

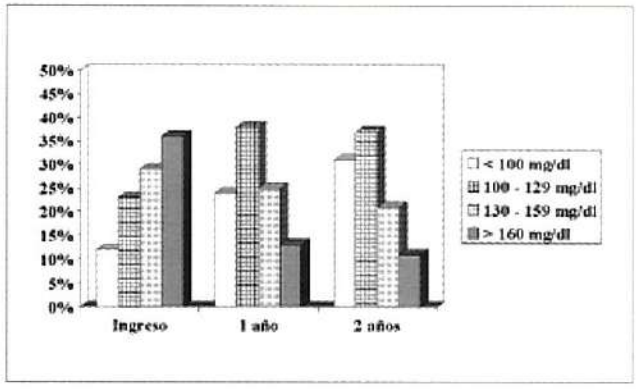


Figura 8. Colesterol LDL.

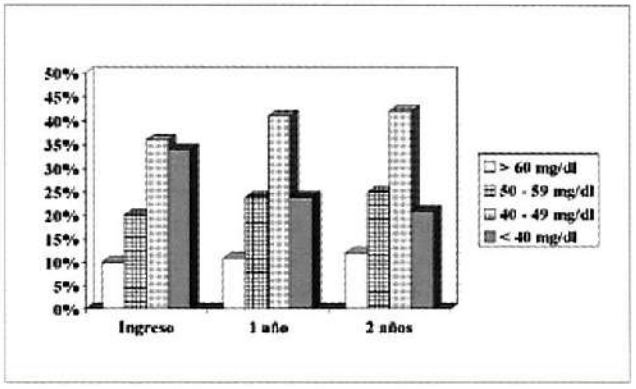


Figura 9. Colesterol HDL.

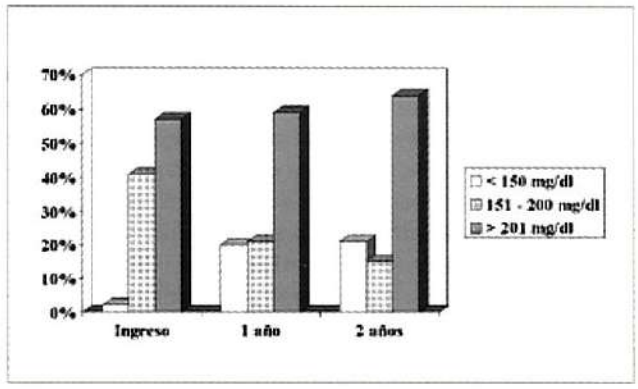


Figura 10. Triglicéridos.

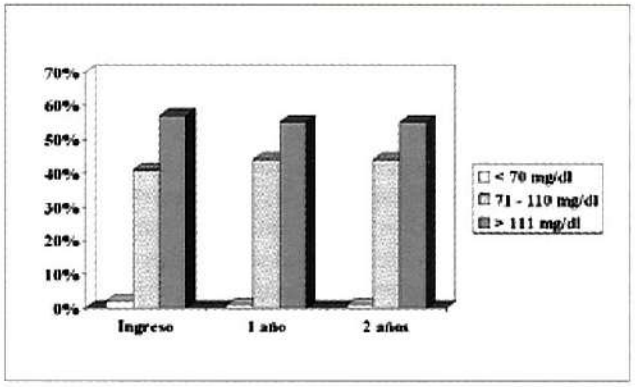


Figura 11. Glucemia.

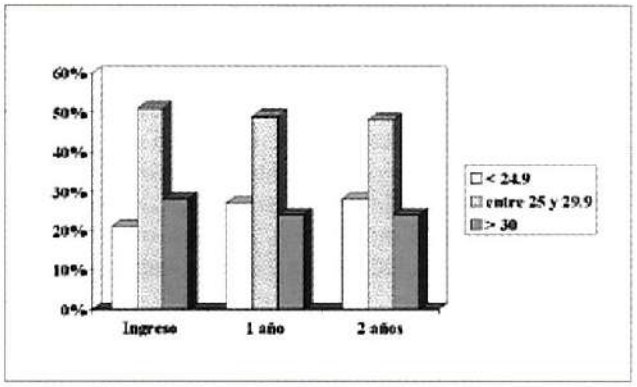


Figura 12. Indice de masa corporal.

na relación médico-paciente que favorece el seguimiento del programa. Pero también se destaca el bajo índice de rehabilitación cardíaca en la población debido a las diversas dificultades en su aplicación (Figura 13).

La sociedad conoce ampliamente los efectos deletéreos del hábito de fumar sobre la salud humana. Si bien la fracción fumadora de la población en estudio era del 15% al ingreso al Programa, no se produjo una reducción significativa durante el seguimiento.

Los datos demuestran que, si bien nuestros pacientes no alcanzaron las metas internacionales propuestas en el momento de la implementación del Programa, se beneficiaron sustancialmente con las medidas adoptadas. Las cifras de tensión arterial, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos y glucemia mejoraron significativamente, y levemente las del IMC, siendo el incremento de la actividad física el logro más destacado de este estudio.

Creemos que el HCNA aporta una experiencia enriquecedora en el área de la prevención cardiovascular de nuestro país, frente al incremento de las enfermedades cardiovasculares. Si adoptamos una posición crítica a esto último, seguramente surgirán miles de preguntas, pero posiblemente la primera será el *por qué* de este avance. Las respuestas a esta obligada pregunta seguramente serán múltiples y variadas.

Nuestro grupo considera que la explicación está dada, fundamentalmente, por las causas que describimos a continuación.

A. La desarmonía alimentaria y el sedentarismo progresivo. El *homo sapiens*, desde su origen y durante la mayor parte de su existencia, ha sido cazador y recolector, en sintonía con el ecosistema, debiendo recorrer grandes distancias para obtener el preciado sustento, y alcanzando gradualmente una nutrición sorprendentemente equilibrada, acondicionando ancestralmente el metabolismo al ahorro energético y al almacenamiento de las reservas grasas. Con el advenimiento de la ganadería y la agricultura, pasó de una economía predadora a una productiva, lo cual lo condujo lentamente a modificar de manera radical sus hábitos alimentarios y lo transformó, progresivamente, en un ser sedentario que hasta el momento no ha podido adaptarse metabólicamente a esta nueva circunstancia. Esta *gran discrepancia* entre el origen y el medio actual sería una hipótesis más que explicaría el apogeo de las enfermedades cardiovasculares; y, a su vez, plantea la necesidad imperiosa de retomar un estilo de vida más saludable, basado en la optimización de los recursos alimentarios (dietoterapia), siguiendo las leyes de la alimentación y adecuación, y el incremento de la actividad física.

B. La falta de concientización y compromiso. La comunidad médica internacional, a través del bombardeo informático existente, posee el conocimiento de los enormes beneficios que se logran con el reconocimiento

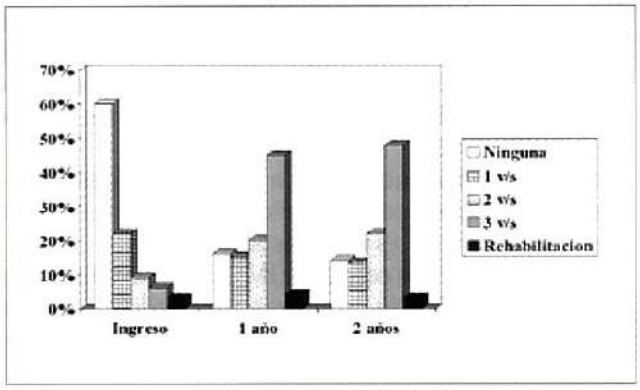


Figura 13. Actividad física.

y manejo óptimo de los factores de riesgo ateroesclerótico, pero todavía, por múltiples razones no dilucidadas por completo, existe una disociación entre la teoría y la práctica, y es probable que esta conducta observada en los profesionales tratantes sea un fenómeno social que debería ser estudiado profunda y rápidamente. Además, los pacientes en su conjunto, a pesar de tener la información, no han requerido, de manera enérgica y práctica, una solución para estos problemas comunes, crónicos y devastadores de la salud poblacional, siendo también *los grandes ausentes* en casi toda la toma de decisiones.

Si recurrimos a la concientización y el compromiso en serio de todos los actores (pacientes, comunidades, médicos e instituciones y autoridades) y trabajamos mancomunadamente por cierto que se logrará actuar eficaz y ordenadamente (mediante la implementación de tácticas individuales, grupales y comunitarias) sobre la tan temida epidemia cardiovascular.

En la República Argentina sería importante analizar profundamente el planteo logístico de las diversas instituciones de salud, profundizando el tema costo-beneficio con una visión orientada al largo plazo.

CONCLUSIONES

En consonancia con los conceptos vertidos, el HCNA ha sido una muestra interesante de la prevención secundaria en nuestro país. Los datos del seguimiento demuestran que los pacientes, si bien no alcanzaron completamente los objetivos planteados, se beneficiaron con las medidas adoptadas. Consideramos que esta experiencia enriquecedora vertida por el HCNA podría ser utilizada en la elaboración de un Programa Nacional de Prevención Cardiovascular multidisciplinario, con la participación activa de todas las sociedades científicas y ONGs afines, con apoyo gubernamental, teniendo como fin común útil, la reducción de la morbimortalidad cardiovascular de la población, el mejoramiento de la calidad de vida de la misma y la optimización en el uso de los recursos de nuestro sistema de salud.

SUMMARY

SECONDARY PREVENTION IN ARGENTINA. THE HEART CARE NETWORK ARGENTINA PROGRAM

The Heart Care Network in Argentina is part of an international organization and has constituted the first national multicentric program in secondary prevention to recognize and to improve the management of the atherosclerotic risk factors in our population, to consolidate the continuity of the treatment, to increase the commitment of the patients in all the aspects involved in its care and to reach the effective international goals. The aim of this study was to evaluate the implementation of this program in 66 health centers of different places from the Republic, in patients of all the provinces. In eight years, the program has incorporated 14,485 patients, who were evaluated at admission; 6,632 of them underwent a strict follow-up of one year and 4,297 of two years. The examination demonstrated a high incidence of cardiovascular risk factors, justifying the application of similar programs, given the benefit that contributes the adopted measures. Although the data demonstrate a significant improvement in systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides and glycemic control, and slightly for the body mass index, our patients did not rich satisfactorily the international goals, except for the physical activity: in the beginning of the study 60% of our patients didn't practice any physical exercise plan, but at one year of follow-up only 16% continued inactive, and 14% at two years.

Key words: *Heart Care Network Argentina. First National Multicenter Program. Secondary prevention. Atherosclerotic risk factors.*

Agradecimientos

A la comunidad médica argentina por haber facilitado la provisión de estos datos.

Bibliografía

1. Yusuf S, Wittes J, Friedman L: Overview of results of randomised clinical trials in heart diseases. Treatment following myocardial infarction. JAMA 1988; 260: 2088-2089.
2. Ornish D, Brown S, Scherwitz, et al: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Life Style Heart Trial. Lancet 1990; 336: 129-133.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-1389.
4. Holme I: An analysis of randomised trials evaluating the effect of cholesterol reduction on total mortality and coronary heart disease incidence. Circulation 1990; 82: 1916-1924.
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333: 1301-1307.
6. Saks F, Pfeffer M, Moye L, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. CARE. N Engl J Med 1996; 335: 1001-1009.
7. Pyörälä TR: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care 1997; 20: 614-620.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, et al: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998; 351: 1755-1762.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-2572.
10. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, et al: Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality: 15-years follow-up of middle-aged men and women in eastern Finland. Circulation 1996; 93: 1372-1379.
11. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, et al: Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20 year follow-up of more than 15,000 middle-aged men and women (The Renfrew-Paisley Study). Eur Heart J 2006; 27: 96-106.
12. Fletcher GF, Blair SN, Blumenthal J et al: AHA Medical/Scientific Statement on Exercise. Circulation 1992; 86: 340-344.
13. Physical Activity and Public Health. A recommendation from the Centers of Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995; 273: 402-407.
14. Critchley JA, Capewell S: Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA 2003; 290: 86-97.
15. de Lorgeril M, Salem P, Martin JL, et al: Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of The Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999; 99: 779-785.
16. Guzmán LA, Cúneo CA: Fundamentos de las Recomendaciones FAC 1999 en Prevención Cardiovascular. Rev Fed Arg Cardiol 1999; 28: 463-467.
17. Maroto Montero J, Artiga Ramírez R, Morales Durán M, et al: Rehabilitación cardíaca en pacientes con infarto de miocardio. Resultado tras 10 años de seguimiento. Rev Esp Cardiol 2005; 58: 1181-1187.
18. Husten L: Global epidemic of cardiovascular disease predicted. Lancet 1998; 352: 15-30.
19. Morbidity and Mortality. 1996 chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institutes. 1996. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States. Circulation 2000; 102: 3137-3147.
20. Van Den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, et al: The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. N Engl J Med 2000; 342: 1-8.
21. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART Study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937-952.
22. Reddy KS, Yusuf S: Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. Circulation 1998; 97: 596-601.
23. Colominas M: Factores socioeconómicos y enfermedad cardiovascular. A propósito de la confección de Guías de Prevención. Rev Fed Arg Cardiol 2005; 34: 235-248.
24. Brown A, Garber A: Cost effectiveness of coronary heart disease prevention strategies in adults. Pharmacoeconomics 1998; 14: 27-48.
25. Kaplan GA, Keil JE: Socieconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. Circulation 1993; 88: 1973-1998.
26. Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas de Regulación y

Relaciones Sanitarias. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Año 2004. www.igm.gov.ar
27. Cabana M, Rand C, Powe N, et al: Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 1999; 282: 1458-1465.
28. A European Society of Cardiology Survey of Secondary Prevention of Coronary Heart Disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. Eur Heart J 1997; 18: 1569-1582.
29. Prevención Secundaria en la Argentina. Estudio PRESEA. Rev Argent Cardiol 2000; 68: 817-825.
30. EUROASPIRE II Study Group: Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. EUROASPIRE II Study Group. Eur Heart J 2001; 22: 554-572.
31. Kristin N, Allen La Pointe NM, Chen AY, et al: Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. Circulation 2006; 113: 203-212.
32. Renehan AG, Howell A: Preventing cancer, cardiovascular disease and diabetes. Lancet 2005; 365: 1449-1451.
33. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2499.
34. Heart Protection Study Group: MRC-BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
35. Velasco JA, Cosin J, López-Sendón JL, et al, en representación del Grupo de Investigadores del Estudio PREVESE II: Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II. Rev Esp Cardiol 2002; 55: 801-809.
36. Pasca A, Pereiro G, Spairani S, et al: Implementación del programa de prevención secundaria *Heart Care Network* Argentina en el Oeste Bonaerense. Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 128-134.
37. Cabo Fustaret M, Barbagelata A, Ballerio F, et al: Multiple Risk Factor Intervention Program HCNA. The first Argentina multicenter secondary prevention program in cardiology. Six and twelve month follow-up. V Congreso Mundial de Rehabilitación y Prevención Secundaria. Manila, Filipinas. Eur Heart J 2000; 21: I.
38. Fuselli J, Covelli G, Cabo Fustaret M, et al: Multiple Risk Factor Intervention Program HCNA. The first Argentine multicenter secondary prevention program in cardiology. One year evolution of lipid profile and BMI. V Congreso Mundial de Rehabilitación y Prevención Secundaria. Manila, Filipinas. Eur Heart J 2000; 21: I.
39. Foyé R, Barbagelata A, Fuselli J, et al: Characteristics of the population entering a secondary prevention program. The HCNA. The first Argentine multicenter secondary prevention program in cardiology. V Congreso Mundial de Rehabilitación y Prevención Secundaria. Manila, Filipinas. Eur Heart J 2000; 21: I.
40. Pasca A, Pereiro G, Spairani S, et al: Obesidad y prevención secundaria en la República Argentina. Rev Fed Arg Cardiol 2003; 32: 44-49.

Ningún problema puede resistir el asalto del pensamiento organizado.

VOLTAIRE

El ultrasonido Doppler en estenosis de las arterias renales: impacto diagnóstico del empleo de la armónica tisular y del índice renal-renal

SERGIO CHAIN, GABRIELA FELDMAN, SOFIA BERMAN, HECTOR LUCIARDI, EDUARDO ESCUDERO

La estenosis de las arterias renales (EAR) es una de las principales causas de hipertensión arterial sistémica secundaria. Varios métodos no invasivos son utilizados para su diagnóstico en pacientes hipertensos, como el US Doppler color. Las ondas armónicas son generadas por una distorsión no lineal de una señal acústica de ultrasonido que impacta en los tejidos del cuerpo. Se generan entonces haces de ultrasonido que son múltiplos de la frecuencia fundamental transmitida. Las ventajas potenciales de la imagen armónica incluyen una mayor resolución axial debido a frecuencias mayores, y una mayor resolución lateral debido a haces más angostos. La disminución de los ruidos mejora la señal y reduce los artefactos. Para la realización de este trabajo, estudiamos prospectivamente por ultrasonido a 54 pacientes hipertensos adultos consecutivos que presentaban sospecha de EAR severa y comparamos las imágenes con armónica tisular con imágenes con US convencional. Las primeras fueron superiores a las segundas para la visualización óptima de todos los segmentos de las arterias renales principales. También estudiamos la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de EAR de los parámetros Doppler de método directo: el índice renal-renal, recientemente publicado en un trabajo de nuestro grupo, comparado con la sensibilidad y la especificidad de los parámetros Doppler de método directo convencionales (velocidad sistólica pico renal e índice aórtico-renal), comparando las imágenes obtenidas con armónica tisular y con ultrasonido convencional. Las imágenes con armónica tisular mejoraron la sensibilidad diagnóstica del índice aórtico-renal y la especificidad diagnóstica de la velocidad sistólica pico renal para el diagnóstico de estenosis de la arteria renal. La sensibilidad y la especificidad diagnósticas del índice renal-renal fueron muy altas, con o sin la utilización de armónica tisular. Finalmente, proponemos una nueva clasificación de la severidad de las estenosis de las arterias renales de acuerdo con los valores del índice renal-renal obtenidos. **Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 327-340**

Palabras clave: Estenosis de las arterias renales. Doppler renal. Indice renal-renal. Armónica tisular.

La mayoría de las personas puede desarrollar hipertensión arterial (HTA) a lo largo de su vida. Debido al mayor conocimiento de la prevalencia de la HTA y de que, con un adecuado tratamiento, las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares pueden ser evitadas o retardadas, los pacientes actualmente acuden con mayor frecuencia a la consulta médica. El número de personas que conocen su diagnóstico de HTA, que reciben tratamiento y que tienen controlada su HTA ha aumentado significativamente en los últimos años[1].

Las causas de HTA pueden ser primarias o secundarias. Las *primarias* representan alrededor del 95%, y se desconoce su causa específica. Las *secundarias* representan a individuos con HTA de causa conocida.[1]

La enfermedad renovascular o estenosis de las arterias renales (EAR) es una de las causas más comunes de HTA secundaria. Puede presentarse en asociación con dos síndromes clínicos: hipertensión (hipertensión renovascular) o insuficiencia renal (nefropatía isquémica). En general suele coexistir de algún modo con ambos[2]. La denominación hipertensión renovascular se focaliza sobre la relación causal entre EAR y sus consecuencias clínicas (hipertensión e insuficiencia renal).

Departamento de Ultrasonido Cardíaco y Vascular, Centro Radiológico Méndez Collado y Centro Modelo de Cardiología, UNT.

Dirección postal: Sergio Chain. San Martín 335. 4000 San Miguel de Tucumán. Pcia. de Tucumán. Argentina.

e-mail: sergchain@gmail.com

La versión digitalizada de este trabajo está disponible en www.fac.org.ar

La hipertensión renovascular se presenta entre un 1% y un 5% de todos los casos de hipertensión[3,4]. Sin embargo afecta a entre el 15% y el 30% de los pacientes con criterios sugestivos de enfermedad renovascular[5].

La ateroesclerosis produce alrededor del 90% de los casos de EAR, y la displasia fibromuscular ocasiona aproximadamente el 10% de los casos.

La EAR ateroesclerótica es una enfermedad común y progresiva. Su prevalencia aumenta con la edad, se presenta en el 7% de los pacientes mayores de 65 años[6]. Se observa particularmente en pacientes con diabetes, enfermedad oclusiva aortoilíaca, enfermedad arterial coronaria o hipertensión[7]. Actualmente se acepta que el 40%-50% de los pacientes con enfermedad oclusiva de los miembros inferiores, el 28%-38% de los pacientes con enfermedad aortoilíaca y el 15%-30% de los pacientes con enfermedad arterial coronaria tienen EAR[8-10]. Un estudio sobre autopsias de 2.000 pacientes que murieron por accidente cerebrovascular concluyó que el 10% presentaba EAR severa. Trabajos con pacientes en estadios finales de enfermedad renal muestran una prevalencia de EAR que oscila entre el 10% y el 22%.[11,12]

La EAR progresa constantemente hacia la oclusión de la arteria renal, la pérdida de masa renal y el deterioro de la función renal. Los factores de riesgo asociados con una progresión más rápida de la EAR son la hipertensión, la proteinuria, la dislipidemia, el deterioro severo de la función renal, el sexo masculino, la edad y un índice de resistencia intraparenquimatoso > 0,80 por US Doppler.[13]

En situaciones de alta sospecha clínica, un test de diagnóstico por imágenes debería ser utilizado para el diagnóstico de EAR. Para ello hay gran variedad de estudios, entre ellos el US Doppler renal, la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RMN). El US Doppler renal ha surgido como una valiosa herramienta no invasiva, de bajo costo, que puede diagnosticar la EAR con precisión y también puede excluir este diagnóstico en los pacientes, si lo realiza un operador experimentado.

En la etapa actual del desarrollo del ultrasonido, con las nuevas tecnologías, la imagen ecográfica ha ganado en nitidez y calidad. Los equipos actuales incluyen la posibilidad de uso de la **armónica tisular** (THI), una recepción selectiva a nivel del transductor de un tipo de ultrasonido (las armónicas) que permite eliminar ruido para mejorar la imagen[14].

Las ondas de ultrasonido emitidas tienen una frecuencia fundamental, también denominada primera armónica. Estas ondas, cuando son transmitidas a través de los tejidos, se distorsionan formando ondas adicionales, a las que se denomina armónicas, que tienen frecuencias que son múltiplo de la frecuencia fundamental. La segunda armónica tiene una frecuencia que es el doble de la frecuencia fundamental. En los ecógrafos actuales, cuando el sistema de ultrasonido funciona en modo de segunda armónica, filtra la frecuencia fundamental y recibe sólo las armónicas generadas[15-17]. Actualmente la segunda armónica es la forma más empleada de armónica tisular.

En este trabajo se utilizó la segunda armónica sin el uso de contraste ecográfico para evaluar la señal Doppler color de las arterias renales. Esta investigación se fundamenta en el hecho de que esta tecnología proporciona un aumento significativo en la calidad de la imagen, especialmente en pacientes con ventanas ecográficas subóptimas. Esta posibilidad de mejorar la visualización de las arterias renales con el uso de segunda armónica es muy interesante por el ahorro de tiempo y medios económicos[18].

Los objetivos del presente estudio fueron:

a) Analizar la capacidad para identificar la arteria renal en todo su trayecto extraparenquimatoso comparando un ecógrafo sin segunda armónica con un ecógrafo con segunda armónica, determinado así el valor diagnóstico del ultrasonido fundamental *versus* el ultrasonido con segunda armónica.

b) Determinar la sensibilidad y la especificidad diagnóstica del parámetro Doppler de método directo: el índice de velocidad renal-renal (con y sin la utilización de segunda armónica).

c) Comparar el índice renal-renal con los parámetros Doppler de método directo VSPR > 2 m/s, e IRAO > 3 (con y sin armónica) utilizando la angiografía como *gold standard*.

d) Proponer una nueva clasificación de severidad de las estenosis renales en normal o leve, moderada, significativa y severa, en base al índice de velocidad renal-renal, para facilitar el conocimiento de la progresión de la enfermedad ateroesclerótica renal.

MATERIAL Y METODO

Entre enero de 2000 y enero de 2006 se realizó este estudio prospectivo de comparación de métodos diagnósticos, que evaluó una población seleccionada de 54 pacientes consecutivos con diagnóstico de hipertensión moderada a severa con más de 3 características sugestivas de EAR (Tabla 1).

A un grupo de 27 pacientes se le realizó eco-Doppler renal con un ecógrafo con ultrasonido fundamental, sin la incorporación de segunda armónica. A otro grupo, también de 27 pacientes, se le realizó eco-Doppler renal con un ecógrafo con la incorporación de segunda armónica. A todos los pacientes, previa obtención de consentimiento escrito, se les realizó angiografía renal.

El estudio se realizó en el Centro Modelo de Cardiología y en el Centro Radiológico Méndez Collado, en la ciudad de San Miguel de Tucumán.

El ecógrafo con ultrasonido fundamental sin segunda armónica utilizado para evaluar las arterias renales de los pacientes fue un VingMed 800 dotado con Doppler color, pulsado y continuo, con transductores

TABLA 1
CARACTERISTICAS CLINICAS SUGESTIVAS DE ESTENOSIS DE LAS ARTERIAS RENALES

- Soplo epigástrico o en flanco (sistólico o diastólico)
- Hipertensión acelerada o maligna
- Riñón pequeño unilateral diagnosticado por algún estudio clínico
- Hipertensión severa en un niño o adulto joven o en un adulto > 50 años
- Desarrollo súbito o empeoramiento de la hipertensión a cualquier edad
- Hipertensión e inexplicado o súbito deterioro de la función renal
- Hipertensión refractaria con un apropiado régimen de 3 drogas.
- Deterioro de la función renal después de tratamiento con un IECA
- Hipertensión y enfermedad oclusiva arterial extensa (enfermedad arterial coronaria o vascular periférica)

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. Se encontraron: 3 signos en 16 pacientes; 4 signos en 13 pacientes; 5 o más signos en 25 pacientes.

de 5.0, 3.75 y 2.50 MHz. Para evaluar las arterias renales de los pacientes con segunda armónica se utilizó un ecógrafo Toshiba Nemio 30, con la incorporación de segunda armónica con transductores de 5.00, 3.75 y 2.50 MHz.

Todos los exámenes fueron realizados por el mismo operador, con más de 5 años de experiencia en ultrasonido cardiovascular. Los exámenes fueron realizados por la mañana, en lo posible con un ayuno de 10 horas. El procedimiento se completó en 20-30 minutos aproximadamente. Todos los exámenes fueron realizados con el paciente en posición supina para facilitar la visualización de la aorta abdominal y el origen y segmentos proximales de las arterias renales principales. Luego, los pacientes fueron examinados en varias posiciones: en decúbito izquierdo, para explorar la arteria renal derecha; en decúbito derecho, para explorar la arteria renal izquierda; en decúbito ventral, en pocos casos.

El diámetro mayor y la velocidad sistólica pico fueron medidos en la aorta abdominal, en un corte longitudinal de su segmento proximal. El origen y el segmento proximal de las arterias renales fueron observados inicialmente por un corte transversal de la aorta abdominal en la región epigástrica. En cada paciente fueron visualizados todos los segmentos (proximal, medio y distal) de las arterias renales bilaterales.

Para el diagnóstico de EAR mediante la técnica convencional, se realizó la visualización directa de la arteria renal principal. La imagen del color mostró la presencia de estenosis por signos de turbulencia en la fase sistólica, la cual fue generalmente amarilla o verde. A continuación, el PW Doppler fue ubicado en el sitio identificado por un incremento de las velocidades de flujo y turbulencia. Cuando el PW Doppler mostró un aumento de la velocidad sistólica pico, se sospechó EAR. Se eligió, en cada caso, el valor más alto de tres mediciones de VSPR realizada desde vistas distintas, aunque preferentemente desde la ventana lateral derecha, para la arteria renal derecha, e izquierda, para la arteria renal izquierda.

Para la aorta abdominal y las arterias renales principales, el ángulo de incidencia del PW Doppler fue mantenido en menos de 60 grados, y en caso de ser posible, en menos de 45 grados, para obtener mediciones adecuadas. Se procuró mantener la misma corrección de ángulo, o una corrección lo más parecida posible, al medir las velocidades de los segmentos proximal, medio y distal. Este es un detalle técnico muy importante. Las velocidades de los segmentos proximal, medio y distal de la arteria renal fueron calculadas utilizando secciones oblicuas.

Las muestras del Doppler fueron obtenidas en apnea, en el momento del ciclo respiratorio en que la imagen de la arteria se visualizó óptima. En este estudio no se utilizó contraste ecográfico.

Con el Doppler color con y sin armónica tisular se constató la visualización de los tres segmentos (proximal, medio y distal) de cada arteria renal. La **armónica tisular** se utilizó sin contraste. El análisis de estos datos permitió comparar si hubo o no mejoramiento en la visualizacion de todos los segmentos con el uso de segunda armónica, para mejorar la sensibilidad diagnóstica; y si esta mejoría fue lo suficientemente significativa como para aumentar la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de enfermedad renovascular en estos pacientes (Figura 1).

Medición de parámetros Doppler de método directo

A todos los pacientes se les realizó el estudio Doppler pulsado, con y sin armónica, y se les midieron en las arterias renales los parámetros Doppler de método directo. Se evaluaron solamente las arterias renales principales. Los parámetros del US Doppler renal para valorar la severidad de la estenosis arterial renal se clasifican en parámetros Doppler de método directo (extraparenquimatosos) si se toman los registros en la arteria renal principal; o parámetros Doppler de método indirecto (intraparenquimatosos) si se toman las mediciones a nivel de las arterias intrarrenales. En este trabajo se utilizaron los parámetros Doppler de método directo.

Los parámetros directos medidos en las arterias renales principales fueron los siguientes:

1) Velocidad sistólica pico renal (VSPR). Es la máxima velocidad sistólica obtenida en la arteria renal principal. Se considera estenosis severa: > 200 cm/s.

2) Indice renal-aórtico (IRAO). Resultado del cocien-

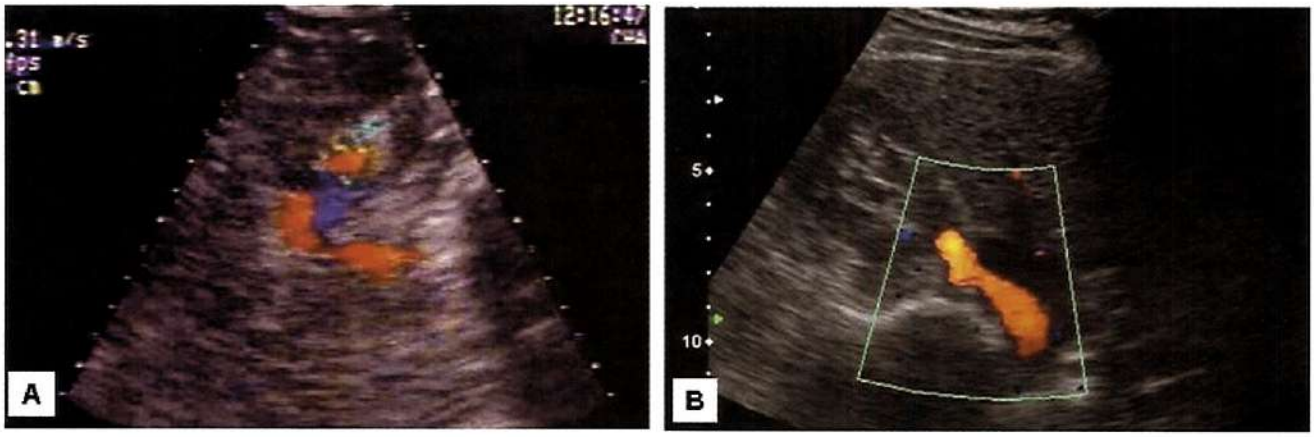


Figura 1. Comparación de imágenes de ecógrafos con tecnologías con y sin armónica tisular. **Panel A:** se visualiza Doppler color de arteria renal derecha sin segunda armónica. **Panel B**: se visualiza Doppler color de arteria renal derecha con segunda armónica.

te entre la velocidad sistólica renal y la velocidad sistólica máxima de la aorta abdominal Se considera estenosis severa: > 3.

3) Indice renal-renal (IRR). Definido como la VSPR medida en el segmento proximal o medio dividida por la VSPR a nivel del segmento distal de la arteria renal (Figura 2).

En caso de estenosis del segmento proximal de la

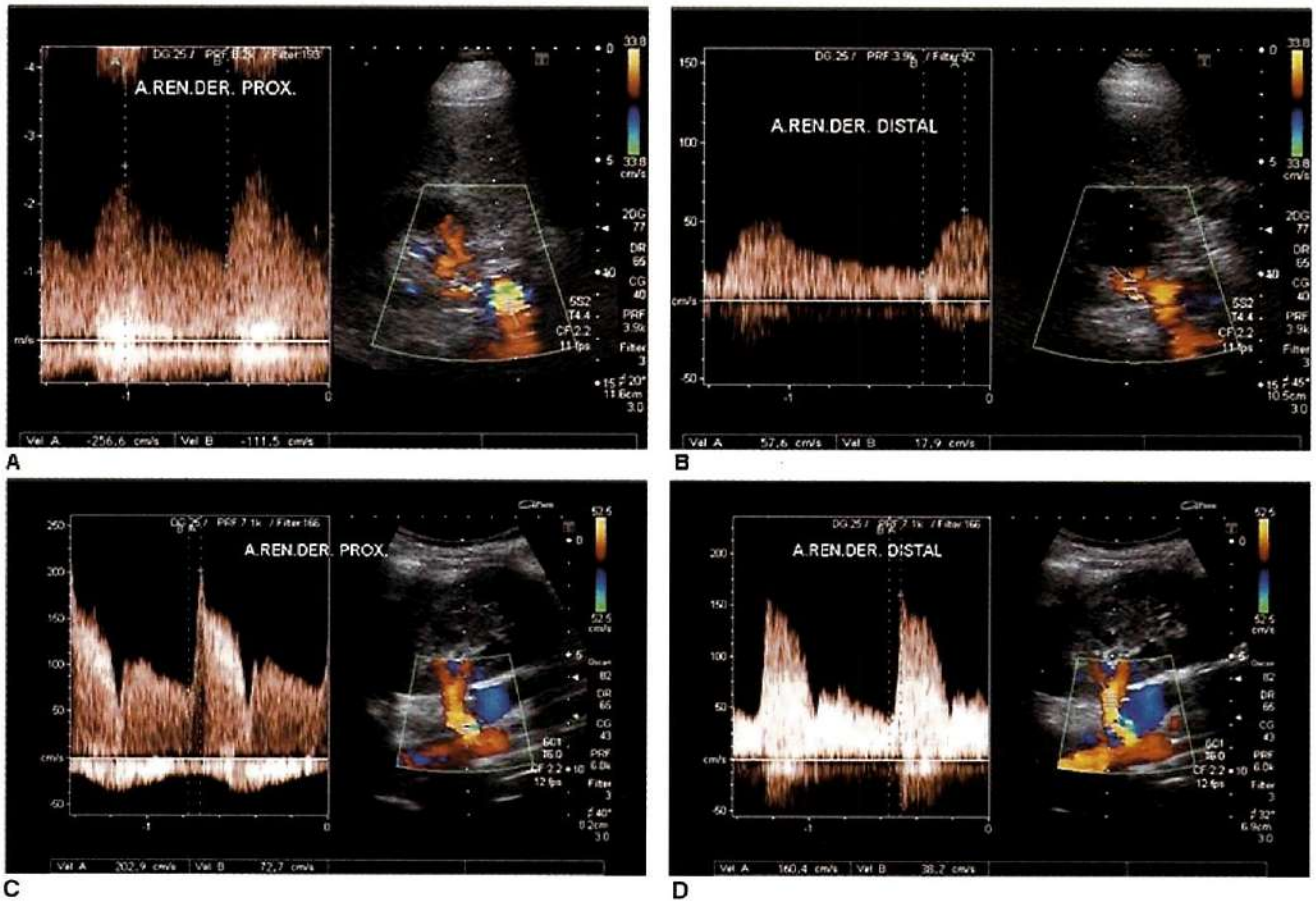


Figura 2. ARRIBA. Indice renal-renal en arteria renal derecha con EAR severa. **Panel A:** velocidad sistólica pico en el segmento proximal de la arteria renal derecha: **256 cm/s. Panel B**: velocidad sistólica pico en el segmento distal de la arteria renal derecha: **57 cm/s.** Indice renal-renal = **256 cm/s / 57 cm/s = 4,49.** ABAJO. Indice renal-renal en arteria renal derecha sin EAR. **Panel C**: velocidad sistólica pico en el segmento proximal de la arteria renal derecha: **202 cm/s. Panel D:** velocidad sistólica pico en el segmento distal de la arteria renal derecha: **160 cm/s.** Indice renal-renal = **202 cm/s / 160 cm/s = 1,26. (Estenosis severa de la arteria renal cuando IRR > 2,7.)**



Figura 3. Arteriografía de substracción digital anteroposterior. **Panel A**: arteria renal derecha con estenosis severa. **Panel B**: arteria renal derecha permeable sin estenosis.

arteria renal, el índice renal-renal debe medirse del siguiente modo:

IRR = VSPR (en segmento proximal) / VSPR (en segmento distal)

En caso de estenosis del segmento medio o distal de la arteria renal, el índice renal-renal debe medirse del siguiente modo:

IRR = VSPR (en segmento medio o distal) / VSPR (en segmento proximal)

El fundamento de analizar este índice, como ya mencionamos, es que en presencia de una estenosis se produce un amortiguamiento distal en la velocidad sistólica pico o máxima, a nivel del segmento distal de las arterias renales, junto con un aumento de la velocidad del segmento estenótico, lo cual origina un aumento de dicha relación[19].

Los parámetros Doppler de método indirecto no fueron evaluados en este estudio para el diagnóstico de la EAR.

Angiografía de substracción digital

A todos los pacientes se les realizó angiografía de substracción digital (ASD) en el Laboratorio de Hemodinamia del Centro Modelo de Cardiología que cuenta con un angiógrafo digital. Se utilizó un catéter *pigtail* 5F con la punta posicionada desde la arteria femoral derecha o izquierda inmediatamente proximal a las arterias renales. Posteriormente se obtuvieron imágenes en proyecciones anteroposterior, oblicua anterior izquierda y oblicua anterior derecha. El criterio anatómico por angiografía de EAR significativa fue presentar una estenosis > 50%. La estenosis se calculó por calipers (Figura 3).

Análisis estadístico

Se analizaron las variables cualitativas de intensidad y presencia de la señal color en los diversos segmentos (proximal, medio y distal) de cada arteria renal principal utilizando la comparación con y sin segunda armónica. Se dividió en dos el resultado: 0 = escasa intensidad o ausencia de señal color sin visualización adecuada y posterior medición de velocidades con Doppler pulsado; 1 = alta intensidad o presencia de señal color con visualización óptima y posterior medición de velocidades con Doppler pulsado. Se analizó la significación estadística con el método de chi cuadrado.

La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para la detección de EAR significativa fueron calculados independientemente para los tres parámetros directos (VSPR, IRAO e IRR) y fueron comparados posteriormente. La sensibilidad para detectar estenosis fue calculada como el número de verdaderos positivos de acuerdo con el US Doppler renal dividido el número de hallazgos positivos por ASD. La especificidad fue calculada como el número de verdaderos negativos de acuerdo con el US Doppler renal dividido el número de hallazgos negativos por ASD.

Además se calcularon curvas ROC (*receiver operating characteristic*) para comparar los parámetros, las cuales proporcionaron una descripción gráfica de la performance de los parámetros para detectar EAR. Las curvas fueron generadas en base a los datos obtenidos del análisis de la sensibilidad/especificidad de las variables.

El test de ANOVA fue utilizado para evaluar la diferencia de sensibilidad y especificidad de métodos diagnósticos entre los tres parámetros Doppler de método directo. Todos los tests estadísticos alcanzaron signifi-

TABLA 2

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES

	Pacientes estudiados con Doppler renal sin armónica		Pacientes estudiados con Doppler renal con armónica		p
	n = 27	%	n = 27	%	
Sexo femenino	9	33	10	37	NS
Edad (años)	54 ± 8,92		53 ± 8,74		NS
Hipertensión	27	100	27	100	NS
Dislipidemia	11	40	11	40	NS
Tabaquismo	5	19	6	22	NS
Diabetes	6	22	6	22	NS
IMC (media)	30 kg/m² (± 5)		29 kg/m² (± 5)		NS

cación, con niveles < 0,05. Los intervalos de confianza se situaron dentro del 95% hacia ambos lados. Para realizar los cálculos se utilizó el paquete estadístico SPSS 10.0. Los protocolos fueron aprobados por los comités de ética de las instituciones, y los pacientes proporcionaron su consentimiento oral para ser estudiados por ultrasonido Doppler y escrito para angiografía.

RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes estudiados con ecógrafo con y sin armónica fueron comparables (Tabla 2).

Todos los pacientes fueron estudiados con US Doppler renal y los resultados fueron analizados. La sensibilidad, especificidad y los valores predictivos de los parámetros de método directo por Doppler fueron calculados en 27 pacientes con un ecógrafo con ultrasonido fundamental sin segunda armónica, y en 27 pacientes con un ecógrafo de nueva tecnología, con segunda armónica. En los pacientes estudiados sin segunda armónica se observaron por ASD 28 arterias renales con estenosis y 23 arterias renales normales, y en los pacientes estudiados con segunda armónica se observaron por ASD 32 arterias renales con estenosis y 19 arterias renales normales.

Los resultados obtenidos fueron distribuidos en 3 grupos, de acuerdo con los objetivos del trabajo.

Factibilidad de visualización óptima de las arterias renales principales con ecógrafo con ultrasonido fundamental *versus* ecógrafo con segunda armónica

La visualización de los segmentos de las arterias renales se clasificó en dos categorías: 0 =: no visible o con visualización poco nítida; 1 = visualización nítida u óptima, para cada uno de los segmentos mencionados, estudiados con y sin segunda armónica.

La visualización óptima del segmento renal distal o segmento hiliar extraparenquimatoso fue igual con y sin segunda armónica, visualizándose en 51 segmentos de ambos grupos, con excepción de tres arterias totalmente ocluidas en cada uno de los grupos. En consecuencia, no se observaron variaciones estadísticamente significativas en la visualización del segmento distal o hiliar en ambos grupos (p = NS).

En la visualización de los segmentos medio y proximal de las arterias renales se constataron diferencias significativas (p < 0,001) con y sin utilización de segunda armónica. Sin utilizarla se visualizaron 41 segmentos proximales y 41 segmentos medios de las arterias renales, y con segunda armónica se visualizaron 51 segmentos proximales y 51 segmentos medios de las arterias renales.

En la Figura 1 se muestran las imágenes obtenidas con y sin segunda armónica.

TABLA 3

PUNTOS DE CORTE DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL IRR SIN SEGUNDA ARMONICA

P de corte	*Sensibilidad*	*Especificidad*	*VPP*	*VPN*
2,6	100%	83%	87%	100%
2,7	**96%**	**96%**	**96%**	**96%**
2,8	89%	100%	100%	88%

P de corte: punto de corte. IRR: índice renal-renal. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

Evaluación de la sensibilidad y especificidad diagnóstica de un parámetro directo, el índice de velocidades renal-renal (IRR), en el grupo de pacientes sin segunda armónica

En el grupo de 27 pacientes estudiados por ultrasonido sin segunda armónica se buscó la sensibilidad y especificidad del índice renal-renal en distintos puntos de corte.

El punto de corte de máximo rendimiento diagnóstico determinado mediante curva ROC fue 2,7 con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 96% (Tabla 3).

Sensibilidad y especificidad del índice renal-renal en el grupo de pacientes estudiados con segunda armónica

En el grupo de 27 pacientes estudiados por ultrasonido con segunda armónica se buscó la sensibilidad y especificidad del índice renal-renal en distintos puntos de corte.

El punto de corte de máximo rendimiento diagnóstico determinado mediante curva ROC fue 2,7 con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 95% (Tabla 4).

Este parámetro Doppler no presentó un aumento de sensibilidad ni de especificidad con el uso de segunda armónica.

TABLA 4

PUNTOS DE CORTE DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL IRR CON SEGUNDA ARMONICA

P de corte	*Sensibilidad*	*Especificidad*	*VPP*	*VPN*
2,6	88%	84%	90%	80%
2,7	**97%**	**95%**	**97%**	**95%**
2,8	78%	100%	100%	73%

P de corte: punto de corte. IRR: índice renal-renal. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

TABLA 5

PUNTOS DE CORTE DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA VSPR SIN SEGUNDA ARMONICA

P de corte	*Sensibilidad*	*Especificidad*	*VPP*	*VPN*
180 cm/s	100%	65%	78%	100%
200 cm/s	**96%**	**74%**	**94%**	**82%**
220 cm/s	89%	78%	83%	86%

P de corte: punto de corte. IRR: índice renal-renal. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

Evaluación de la sensibilidad y especificidad diagnóstica de los parámetros Doppler de método directo convencionales

VSPR en el grupo de pacientes estudiados sin segunda armónica. En el grupo de 27 pacientes estudiados por ultrasonido sin segunda armónica se buscó la sensibilidad y la especificidad de la velocidad sistólica pico renal en distintos puntos de corte. El de máximo rendimiento diagnóstico determinado mediante curva ROC fue 200 cm/s con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 74% (Tabla 5).

VSPR en el grupo de pacientes estudiados con segunda armónica. En el grupo de 27 pacientes estudiados por ultrasonido con segunda armónica se buscó la sensibilidad y la especificidad de la velocidad sistólica pico renal en distintos puntos de corte. El de máximo rendimiento diagnóstico determinado mediante curva ROC fue 200 cm/s con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 89% (Tabla 6).

En definitiva, el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica para la VSPR fue, en ambos grupos, 200 cm/s. Este parámetro Doppler presentó un aumento de especificidad con el uso de segunda armónica en el punto de corte ($p < 0,02$).

IRAO en el grupo de pacientes estudiados sin segunda armónica. En el grupo de 27 pacientes estudiados por ultrasonido sin segunda armónica se buscó la sensibilidad y la especificidad del índice aórtico-renal en distintos puntos de corte. El de máximo rendimiento diagnóstico determinado mediante curva ROC fue 3 con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 96% (Tabla 7) (Figura 4, panel A).

IRAO en el grupo de pacientes estudiados con segunda armónica. En el grupo de 27 pacientes estudiados por ultrasonido con segunda armónica se buscó la sensibilidad y la especificidad del índice aórtico-renal en distintos puntos de corte. El de máximo rendimiento diagnóstico determinado mediante curva ROC fue 3 con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 95% (Tabla 8).

En definitiva, el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica para el IRAO fue 3, en ambos grupos. Este parámetro presentó un aumento de sensibilidad a nivel del punto de corte con el uso de segunda armónica ($p < 0,01$) (Figura 4, panel B).

Comparación de los tres parámetros Doppler de método directo (IRR, VSPR y IRAO) sin la utilización de segunda armónica

Para realizar una comparación precisa entre los tres parámetros Doppler de método directo se utilizó una curva ROC que determinó, como ya vimos, los mejores puntos de corte de sensibilidad y especificidad para comparar los parámetros. El punto de corte del IRR fue de 2,7, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 96%. El punto de corte de la VSPR fue 200 cm/s, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 74%. Y el punto de corte del IRAO fue 3, con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 96%. La sensibilidad de la VSPR y del IRR fue superior al IRAO ($p < 0,01$). La especificidad de los índices IRAO e IRR fue superior respecto de la VSPR ($p < 0,02$) (Figura 4, panel A).

TABLA 6

PUNTOS DE CORTE DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA VSPR CON SEGUNDA ARMONICA

P de corte	*Sensibilidad*	*Especificidad*	*VPP*	*VPN*
180 cm/s	100%	63%	82%	100%
200 cm/s	**97%**	**89%**	**94%**	**94%**
220 cm/s	78%	84%	89%	70%

P de corte: punto de corte. IRR: índice renal-renal. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

TABLA 7

PUNTOS DE CORTE DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL IRAO SIN SEGUNDA ARMONICA

P de corte	*Sensibilidad*	*Especificidad*	*VPP*	*VPN*
2,5	86%	83%	86%	83%
3	**75%**	**96%**	**95%**	**76%**
3,5	61%	100%	94%	68%

P de corte: punto de corte. IRR: índice renal-renal. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

TABLA 8

PUNTOS DE CORTE DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL IRAO CON SEGUNDA ARMONICA

P de corte	*Sensibilidad*	*Especificidad*	*VPP*	*VPN*
2,5	84%	53%	75%	67%
3	**81%**	**95%**	**96%**	**75%**
3,5	63%	95%	95%	60%

P de corte: punto de corte. IRR: índice renal-renal. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

TABLA 9

CLASIFICACION DE LA EAR EN BASE AL IRR POR US DOPPLER RENAL

Grado de EAR por ASD	*IRR mínimo observado*	*IRR máximo observado*	*IRR sugerido*
Normal o leve (< 30%)	1,1	1,9	**<2**
Moderada (30%-49%)	1,97	2,6	**>2**
Significativa (50%-79%)	2,7	3,4	**> 2,7**
Severa (> 80%)	3,1	7,6	**> 3,1**

EAR: estenosis de arterias renales. ASD: arteriografía de substracción digital. IRR: índice renal-renal.

Comparación de los tres parámetros Doppler de método directo (IRR, VSPR y IRAO) con la utilización de segunda armónica

Para realizar una comparación precisa entre los tres parámetros Doppler de método directo se utilizó una curva ROC que determinó los mejores puntos de corte de sensibilidad y especificidad para comparar los parámetros. El punto de corte del IRR fue 2,7 con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 95%. El punto de corte de la VSPR fue 200 cm/s con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 89%. Y el punto de corte del IRAO fue 3, con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 95%. La utilización de segunda armónica permitió aumentar la especificidad de la VSPR y la sensibilidad del índice IRAO de modo significativo ($p < 0,02$ y $p < 0,01$). El IRR no modificó prácticamente su sensibilidad ni especificidad con el uso de segunda armónica (Figura 4, panel B).

Nueva clasificación de severidad de las estenosis renales en normal o leve, moderada, severa y crítica, en base al índice renal-renal

En este trabajo se desarrolló una nueva clasificación de severidad de la estenosis de las arterias renales, proponiendo grados de severidad como un instrumento de diagnóstico y seguimiento no invasivo para evaluar la progresión de la enfermedad y favorecer una conducta terapéutica oportuna.

El parámetro Doppler de método directo utilizado fue el IRR, que brindó los mejores resultados de sensibilidad y especificidad, tanto en los pacientes estudiados con como sin segunda armónica, para el diagnóstico de EAR severa en este trabajo.

Para realizar esta clasificación dividimos a los pacientes según fueron estudiados con ecógrafos con o sin segunda armónica. A su vez, también dividimos a los pacientes en base a los resultados de la angiografía renal, en normales o leves, moderados, significativos y severos.

Pacientes estudiados con y sin segunda armónica con angiografía renal normal o con EAR leve, moderada y significativa

En los 54 pacientes estudiados con y sin segunda armónica, se observaron por ASD 6 arterias con oclusión total y 102 arterias renales con diversos grados de enfermedad. De las 102 arterias renales estudiadas por ADS, 29 presentaron ausencia de enfermedad o lesiones leves < 30%. Se calculó el IRR promedio que presentaron estas arterias estudiadas por US Doppler renal, el cual fue 1,5, con un desvío estándar de ± 0,4 lo que correspondió, en valores absolutos, a un valor mínimo de 1,1 y un valor máximo de 1,9.

De las 102 arterias renales estudiadas por ASD, 12 presentaron obstrucciones moderadas (39%-49%). Se calculó el IRR promedio que presentaron estas arterias estudiadas por US Doppler renal, el cual fue 2,4, con un desvío estándar de ± 0,3 lo que correspondió, en valores absolutos, a un valor mínimo de 2,1 y un valor máximo de 2,7.

De las 102 arterias renales estudiadas por ASD, 14 presentaron obstrucciones significativas (50%-79%). Se calculó el IRR promedio que presentaron estas arterias estudiadas por US Doppler, el cual fue 3, con un desvío estándar de ± 0,4 lo que correspondió, en valores absolutos, a un valor mínimo de 2,7 y un valor máximo de 3,4.

Pacientes estudiados con y sin segunda armónica con angiografía renal con EAR severa

De las 102 arterias renales estudiadas por ASD, 46 presentaron obstrucciones severas (> 80%). Se calculó el IRR promedio que presentaron estas arterias estudiadas por US Doppler renal, el cual fue de 5,3, con un desvío estándar de ± 2,3 lo que correspondió, en valores absolutos, a un valor mínimo de 3,1 y un valor máximo de 7,6.

Clasificación de grados de estenosis de las arterias renales en base al índice renal-renal

En base a los resultados obtenidos del análisis de las EAR confirmadas por la ASD como *gold standard*, y a los IRR que se obtuvieron de los estudios de US

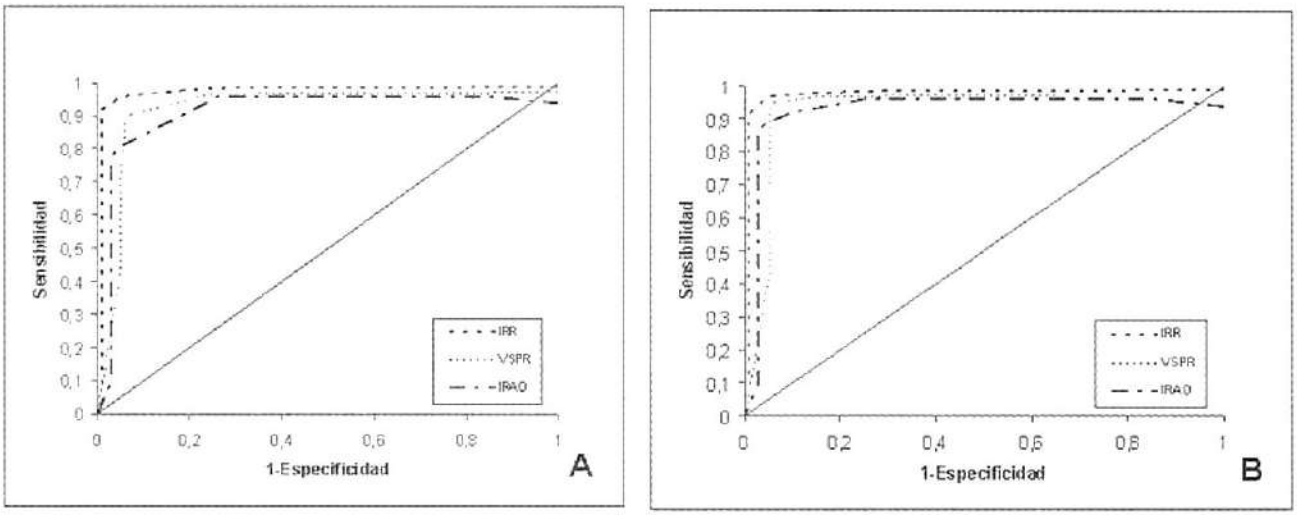


Figura 4. Panel A: en el grupo sin armónica, el índice IRR presentó la mejor combinación de sensibilidad y especificidad respecto de la VSPR y del IRAO, con un área debajo de la curva de 0,99, 0,93 y 0,92. **Panel B**: la armónica tisular permitió aumentar la especificidad de la VSPR y la sensibilidad del IRAO ($p < 0,02$ y $< 0,01$). El IRR presentó sensibilidad y especificidad muy elevadas, con y sin uso de segunda armónica.

Doppler renal realizados con ecógrafo sin y con segunda armónica, hemos desarrollado la clasificación que presentamos en la Tabla 9.

DISCUSION

Los parámetros Doppler de método directo considerados inicialmente fueron la velocidad sistólica pico de la arteria renal y el índice renal-aórtico. En los trabajos iniciales se pueden observar resultados variados, con baja sensibilidad y especificidad aceptable. En las décadas del 80 y el 90 diversos investigadores obtuvieron resultados con sensibilidad y especificidad diagnósticas relativamente bajas para los parámetros Doppler directos de VSPR y IRAO, con lo cual concluyeron que el US Doppler tenía un valor limitado para el diagnóstico de EAR.[20-22] En una etapa posterior, se obtuvieron mejores resultados. En 1997, Mollo y colaboradores[23] encontraron una sensibilidad del 75% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de EAR con el criterio de VSPR. Finalmente, en los trabajos más recientes se pueden observar mejores resultados respecto de la sensibilidad y la especificidad. Voiculescu y colaboradores[24], en 2001, estudiaron la EAR con la VSPR > 200 cm/s y observaron una sensibilidad del 96% y una especificidad del 89%.

La dificultad para visualizar la arteria renal en toda su extensión y para realizar estudios de US Doppler renal adecuados llevaron a los investigadores a buscar parámetros de método indirecto de obtención accesible para el diagnóstico de EAR.

Los parámetros Doppler de método indirecto más utilizados fueron:

1) el índice de aceleración sistólica (estenosis significativa: < 3 m/s);

2) el tiempo de aceleración (estenosis significativa: > 0,08 ms);

3) la presencia de una diferencia entre los índices de resistencia intraparenquimatosa del riñón derecho e izquierdo > 5%.[25]

Entre los trabajos que evaluaron los parámetros Doppler de método indirecto para el diagnóstico de EAR podemos mencionar los de Handa y colaboradores[26], Nazzal y colaboradores[27] y Riehl y colaboradores[28].

También se realizaron una serie de trabajos comparativos, más actuales, entre los parámetros Doppler de método directo e indirecto, para establecer su eficacia diagnóstica, entre los cuales podemos mencionar los de Hua y colaboradores[29], Motew y colaboradores[30] y Conkbayir y colaboradores[31]. Con los datos de estos trabajos podemos concluir que los parámetros Doppler de método directo tienen mejor especificidad y sensibilidad que los parámetros de método indirecto, razón por la cual no los hemos incluido en nuestro estudio.

Con respecto a la angiografía renal como *gold standard*, muchos trabajos emplean como definición de EAR significtiva el valor > 50% del diámetro de la luz de la arteria, y también otros trabajos emplean el valor > 60% de la misma. Nosotros hemos empleado el valor > 50% debido a que los trabajos con mayor número de pacientes, como el de Claudon y colaboradores[32], que incluyó 138, usan ese valor, y también porque facilita la realización de un diagnóstico precoz y una conducta activa para evitar o retrasar la progresión de esta enfermedad.

Uno de los principales objetivos que se buscó al realizar el US Doppler renal con ultrasonido fundamental es la visualización de las arterias renales principales en toda su extensión, que de modo gráfico se puede dividir en tres segmentos: proximal, medio y distal. Si

analizamos la factibilidad de visualización de las arterias renales o la realización adecuada de los estudios en los diversos trabajos, vemos que inicialmente la visualización satisfactoria se realizaba, según Desberg y colaboradores, en el 69% de los casos (año 1990). Breitenseher y colaboradores obtuvieron una visualización adecuada en el 67% de los casos (año 1992), Postma y colaboradores (año 1992) en el 73,9% de los casos, Mollo y colaboradores (año 1997) en el 78,6% de los casos, Voiculescu y colaboradores (año 2001) en más del 95% de los casos.

En una etapa posterior, numerosos investigadores utilizaron *contraste ecográfico* para tratar de mejorar la visualización de las arterias renales principales en todo su trayecto. Los trabajos más numerosos mostraron que la utilización de contraste ecográfico mejoró la visualización de la arteria renal principal.[33] En el estudio multicéntrico europeo de Claudon y colaboradores, se obtuvo un éxito técnico del 69,9% sin ecorrealzador y del 83,8% con ecorrealzador. También Melany y colaboradores[34] obtuvieron un aumento de la visualización de las arterias renales con el uso de ecorrealzador. Esta técnica presentó una importante dificultad: requería la administración intravenosa de la sustancia de contraste y aumentaba mucho el tiempo y el costo del estudio. Esto llevó a su abandono paulatino en la práctica diaria. En nuestra experiencia con 77 pacientes estudiados por US Doppler renal con contraste ecográfico RHU 508A, la factibilidad de visualización mejoró respecto del estudio sin ecorrealzadores[35].

La *armónica tisular* se presentó como una incorporación de nueva tecnología en los ecógrafos de los últimos años, filtrando la frecuencia fundamental y permitiendo la recepción selectiva a nivel del transductor de un tipo de ultrasonido (segunda armónica) que permite eliminar ruido para mejorar la imagen. Esta tecnología aumentó las posibilidades de visualizar mejor estructuras y pacientes con ventanas ecográficas difíciles. Los trabajos de investigación que se realizaron para aprovechar las ventajas de esta nueva tecnología fueron muy variados, y con diversos objetivos diagnósticos[36-43].

En lo que concierne a la utilización de segunda armónica para la evaluación de arterias renales, hay un trabajo que utiliza segunda armónica y contraste ecográfico para mejorar la visualización y detección de EAR. Sin embargo, este es el primer trabajo, del que tenemos conocimiento, en el cual se evalúa la visualización de las arterias renales y la sensibilidad y especificidad diagnóstica con el uso de segunda armónica sin contraste ecográfico. En nuestros resultados hubo un aumento de la visualización nítida u óptima de los segmentos medio y proximal de las arterias renales con la utilización de un ecógrafo de nueva tecnología con segunda armónica ($p < 0,001$). Analizando los parámetros Doppler de método directo observamos que la VSPR > 200 cm/s presentó un aumento de especificidad de 74% a 89% con el uso de segunda armónica ($p < 0,02$) y el IRAO > 3 presentó un aumento de sensibilidad de 75% a 81% con el uso de segunda armónica ($p < 0,01$). El IRR > 2,7 no presentó un aumento en la sensibilidad (97%) ni en la especificidad (96%) con el uso de segunda armónica, lo cual era esperable debido a los elevados valores de sensibilidad (96%) y especificidad (96%) que se obtuvieron sin el uso de segunda armónica.

Como ya hemos informado, utilizamos el *índice renal-renal*, descripto por nuestro grupo de trabajo, que está constituido por el cociente entre la velocidad sistólica pico a nivel del ostium o tercio proximal y la velocidad sistólica pico a nivel del tercio distal a nivel extraparenquimatoso, a por lo menos 1 cm o 1,5 cm antes del ingreso de la arteria al riñón.

Este nuevo índice de diagnóstico está fundamentado en las siguientes observaciones:

1) El fenómeno de aumento de velocidad sistólica del flujo a nivel de la estenosis producido por la disminución del diámetro de la luz del vaso.

2) El fenómeno de caída de velocidad del flujo distal a la estenosis, reflejado en el fenómeno parvus-tardus.

3) El diámetro de la arteria renal a nivel de su segmento distal es igual o similar al diámetro en tercio proximal y medio. Esto favorece el uso adecuado de la ecuación de la continuidad: área multiplicada por velocidad proximal es igual a área multiplicada por velocidad distal, con el mantenimiento del flujo constante.

4) La dirección del flujo es paralela en los tres segmentos extraparenquimatosos (proximal, medio y distal) permitiendo una toma de muestra sin grandes modificaciones del ángulo, a diferencia del flujo aórtico que presenta una dirección prácticamente perpendicular al de la arteria renal. Este detalle técnico es fundamental, de manera que recomendamos tomar la velocidad del ostium o tercio proximal de ambas arterias renales no en el corte transversal de la arteria aorta abdominal, sino en los cortes oblicuos, en decúbito lateral izquierdo para la arteria renal derecha y en decúbito lateral derecho para la arteria renal izquierda. La eficacia de este índice se fundamenta en que ambas mediciones pueden hacerse con la misma corrección de ángulo, que recomendamos que sea < 45° para los segmentos proximal y medio y < 60° para el segmento medio, debido a que este último suele adoptar una posición más horizontal, tipo S itálica.

También se ha evaluado la sensibilidad y la especificidad diagnóstica de este índice para la EAR. Calculamos el punto de corte óptimo de sensibilidad y especificidad de este nuevo índice en 2,7. Este punto de corte óptimo presentó una sensibilidad del 96% y una especificidad del 96%. El IRR con utilización de segunda armónica también presentó un punto de corte óptimo de 2,7, con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 95%.

Hay antecedentes del uso de índices renales y del fenómeno de disminución de velocidades distales. Souza de Oliveira y colaboradores[44] propusieron el índice renal-segmentario (IRS), que fue definido como la VSPR dividida por la velocidad sistólica pico de la arteria segmentaria, para diagnosticar la presencia de EAR en la arteria renal principal, con resultados satisfactorios respecto de la sensibilidad (83,3%) y especificidad (78,9%). En su estudio analizaron las velocidades sistólicas en las arterias renales segmentarias, que al ser mediciones intraparenquimatosas están sujetas a más factores de variación, como las propiedades elásticas de la pared de las arterias, cambios en la resistencia periférica dentro del circuito vascular renal, y cambios en la rigidez parenquimatosa. En nuestro estudio actual, se midió la VSPR distal en el segmento extraparenquimatoso, que no se encuentra sujeto a la variabilidad de los factores mencionados, lo cual puede haber influido en la obtención de mejores resultados.

Van der Hulst y colaboradores[45] observaron que la relación entre la VSPR en la arteria renal y en la arteria arcuata, medida por procedimientos endovasculares, da buenos resultados para el diagnóstico de EAR (una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100%). Sin embargo este estudio utilizó una modalidad invasiva, con un riesgo mayor que el IRR propuesto en esta investigación.

El IRR tiene algunas dificultades que pueden presentarse cuando la EAR está ubicada anatómicamente en el segmento medio de las arterias renales, como suele ocurrir en la displasia fibromuscular que causa aproximadamente el 10% de las EAR. Cuando la estenosis se localiza en el tercio medio, muy cerca del segmento distal, a veces la turbulencia del flujo y el aumento de la velocidad distal pueden hacer imposible la medición de la caída de velocidad distal. En dos casos hemos solucionado esta dificultad técnica con la medición de la velocidad renal comparativa o $VSPR_2$ a nivel del segmento proximal de la arteria renal; en este caso, el IRR en lugar de ser el cociente entre la $VSPR_1$ proximal y la $VSPR_2$ distal pasa a ser el cociente entre la $VSPR_1$ media-distal y la $VSPR_2$ proximal. En estos casos el valor del IRR compatible con EAR significativa fue 2,4.

No se encontraron EAR significativas con valores de IRR de 2 por lo cual proponemos el IRR ≤ 2 como valor normal.

La conducta de los tres parámetros Doppler de método directo fue diferente. El IRR sin la utilización de segunda armónica tuvo una sensibilidad del 96% y una especificidad del 96%, y el IRR con la utilización de segunda armónica tuvo una sensibilidad del 97% y una especificidad del 95%. La VSPR sin la utilización de segunda armónica tuvo una sensibilidad del 96% y una especificidad del 74% y la VSPR con la utilización de segunda armónica tuvo una sensibilidad del 97% y una especificidad del 89%. El IRAO sin la utilización de segunda armónica tuvo una sensibilidad del 75% y una especificidad del 96% y el IRAO con la utilización de segunda armónica tuvo una sensibilidad del 81% y una especificidad del 95%.

De esta manera podemos observar que la utilización de segunda armónica aumentó la especificidad de la VSPR y la sensibilidad del índice IRAO de manera significativa ($p < 0,02$ y $p < 0,01$) y el índice IRR no modificó su sensibilidad ni especificidad con el uso de segunda armónica. Esto puede explicarse debido a que el IRR presentó una muy alta sensibilidad y especificidad diagnósticas, tanto con como sin segunda armónica, comportándose como un índice muy preciso y confiable. En términos globales podemos decir que el uso de segunda armónica fue positivo para el diagnóstico de EAR con los tres parámetros Doppler de método directo.

La EAR es una enfermedad progresiva (según Safian y colaboradores presenta un aumento del 7% anual) que tiende a la oclusión total de las arterias con estenosis severas a razón del 3%-16%, y a la atrofia renal en el 20,8% de los riñones con estenosis severa a los 5 años.

La presencia de EAR, aun sin insuficiencia renal terminal, es signo de mal pronóstico[46]. Pacientes con EAR unilateral han presentado una sobrevida a los 2 años del 96%, con EAR bilateral del 74% y con EAR en riñón único del 47%.[47] En 4.000 pacientes a los que se les realizó cateterismo, la mortalidad a los 4 años con EAR fue del 43% y sin EAR fue del 11%, sin tener en cuenta el tratamiento.[48] Por lo tanto, la presencia de EAR es predictor independiente de mortalidad cardiovascular porque es un marcador de ateroesclerosis progresiva. También la sobrevida tiene una relación lineal con los niveles de creatinina sérica.[49] En pacientes con EAR y enfermedad renal terminal un estudio demostró una sobrevida a los 2 años del 56%.[50] Esto indica que la EAR es una enfermedad progresiva, que empeora al producirse alteración de la función renal, y tiene pronóstico sombrío si se instala una insuficiencia renal terminal.

Estas características de la enfermedad deben alertar al médico sobre la necesidad de realizar un diagnóstico precoz, un seguimiento adecuado y un tratamiento oportuno a los pacientes hipertensos y con factores de riesgo de ateroesclerosis, para evitar que el paciente llegue a los estadios terminales de la EAR, la HTA con compromiso cardiovascular y la insuficiencia renal.

Pocos trabajos han estudiado la progresión de la EAR y han procurado realizar una clasificación. En este trabajo, se propone una clasificación en base al índice renal-renal para poder realizar un mejor seguimiento del grado de estenosis y facilitar una intervención más oportuna.

Zierler y colaboradores[51] realizaron un *screening* por US Doppler renal a 76 pacientes con sospecha de EAR, con un seguimiento medio de 32 meses. El 27% de las arterias fue normal, el 27% fue < 60% y el 46% presentó

EAR > 60%. La progresión anual de normal a EAR > 60% fue 0% al año, 0% a los 2 años y 8% a los 3 años. La progresión anual de EAR < 60% a EAR > 60% fue de 30% al año, 44% a los 2 años y 48% a los 3 años, y finalmente la progresión anual de EAR > 60% a la oclusión total fue del 4% al año, 4% a los 2 años y 7% a los 3 años.

Caps y colaboradores[52] incluyeron 170 pacientes con 295 riñones con EAR de origen ateroesclerótica. La incidencia acumulada de progresión de la EAR a los 3 años fue del 18% para los pacientes clasificados como normales, del 28% para los pacientes con EAR < 60% y del 49% para los pacientes con EAR > 60%. La oclusión total sólo se produjo en 9 arterias renales, todas del grupo con EAR > 60%. De acuerdo con el análisis estadístico multivariado, concluyeron que los factores que más se asociaron con el riesgo de progresión de EAR durante el seguimiento a 3 años fueron: la presencia de alto grado de EAR > 60% bilateral o unilateral con oclusión contralateral, la diabetes y la HTA sistólica > 160 mmHg.

Sevestre y colaboradores[53] realizaron un seguimiento a 36 meses de un grupo de 764 pacientes. Los criterios de EAR fueron una VSPR > 180 cm/s para una EAR 60%-79%, y una VSPR > 300 cm/s para una estenosis del 80%-99%.

A pesar de estos intentos por valorar el grado de severidad y la progresión de la EAR, no se ha propuesto una clasificación que tenga en cuenta la EAR moderada (30%-49%) que nos permitiría realizarle al paciente un seguimiento por US Doppler renal. En este trabajo, analizando las ASD renales como *gold standard* calculando el IRR promedio y los correspondientes desvíos estándar en los grupos con y sin armónica, hemos realizado y propuesto una nueva clasificación de la severidad de la EAR, incorporando las categorías: normal o EAR leve (<30%), moderada (30%-49%), significativa (50%-79%) y severa (> 80%). Para diagnosticar a un paciente como normal o con EAR leve se sugiere usar un IRR < 2; para EAR moderada un IRR > 2; para EAR significativa un IRR > 2,7; y para EAR severa un IRR > 3,1.

CONCLUSIONES

En base al estudio realizado y a los resultados obtenidos podemos concluir que:

a) La visualización de la arteria renal principal en todo su trayecto mejoró de modo significativo ($p < 0,001$) con segunda armónica, comparada con la obtenida por ultrasonido fundamental sin segunda armónica.

b) La sensibilidad y la especificidad diagnósticas del índice renal-renal fueron muy elevadas, tanto sin segunda armónica (96% y 96%) como con segunda armónica (97% y 95%), demostrando que es un parámetro confiable y preciso.

c) El índice renal-renal sin utilización de segunda armónica presentó una especificidad significativamente mayor respecto de la de VSPR > 200 cm/s, y una sensibilidad significativamente mayor respecto a la del IRAO > 3. El IRR con la utilizacion de segunda armónica presentó una sensibilidad y una especificidad mayores que la VSPR y el IRAO, aunque sin diferencia significativa.

La segunda armónica aumentó la especificidad de la VSPR ($p < 0,02$) y la sensibilidad del IRAO ($p < 0,01$).

d) Se propone una nueva clasificación de severidad de las estenosis renales en normal o leve, moderada, significativa y severa en base al índice renal-renal, para facilitar el reconocimiento del grado de EAR, el seguimiento de la progresión y su tratamiento oportuno.

SUMMARY

DIAGNOSTIC ROLE OF TISSUE HARMONIC IMAGING AND THE RENAL-RENAL INDEX DOPPLER IN ASSESSMENT OF RENAL ARTERY STENOSIS

Renal artery stenosis (RAS) is one of the main causes of secondary systemic arterial hypertension. Several non-invasive diagnostic methods for RAS have been used in hypertensive patients, such as color Doppler ultrasound (US). Harmonic waves are generated from nonlinear distortion of an acoustic signal as an ultrasound wave insonates tissues in the body. These beams are integer multiples of a fundamental transmitted frequency. Potential advantages of harmonic imaging include improved axial resolution due to higher frequencies and better lateral resolution due to narrower beams. Decreased noise improves signal-to-noise ratios and reduces artifacts. We prospectively studied ultrasonographic (US) findings in 54 adult consecutive patients with hypertension suspicion of renal artery stenosis by comparing harmonic US images with conventional US images. Harmonic imaging was superior to conventional US in regard to all segments of main renal artery visibility.

Other aim of this study was to assess the sensitivity and specificity of the Doppler US direct-method parameter: the renal-renal ratio (RRR), and compare with the sensitivity and specificity of direct-method conventional parameters: renal peak systolic velocity (RPSV) and renal aortic ratio (RAR), by comparing harmonic US images with conventional US images for the diagnosis of severe RAS. Harmonic imaging improved the sensitivity of RAR and the specificity of RPSV for the diagnosis of RAS.

The sensitivity and specificity of the RRR were high with and without tissue harmonic imaging.

Finally, we propose a new classification of renal artery stenosis using renal-renal index values.

Key words: *Renal artery stenosis. Renal Doppler ultrasound. Renal-renal index. Harmonic ultrasound.*

Bibliografía

1. Kaplan NM: Clinical hypertension (9th ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins 2005; pp 1-25.
2. Zucchelli PC: Hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis: diagnostic approach. J Am Soc Nephrol 2002; 13: S184-S186.

3. Olin JW, Melia M, Young JR, Graor RA, Risius B: Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. Am J Med 1990; 88: 46N-51N.
4. Mann SJ, Pickering TG: Detection of renovascular hypertension: state of the art-1992. Ann Intern Med 1992; 117: 845-853.
5. Safian RD, Textor SC: Renal artery stenosis. N Engl J Med 2001; 344: 431-442.
6. Textor SC: Managing renal arterial disease and hypertension. Curr Opin Cardiol 2003; 18: 260-267.
7. Crowley JJ, Santos RM, Peter RH, Puma JA; Schwab SJ, Phillips HR, et al: Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. Am Heart J 1998; 136: 913-918.
8. Choudhri AH, Cleland JG, Rowlands PC, Tran TL, McCarty M, al-Kutoubi MA: Unsuspected renal artery stenosis in peripheral vascular disease. Br Med J 1990; 301: 1197-1198.
9. Uzu T, Inoue T, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Yutani C, et al: Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients with myocardial infarction. Am J Kidney Dis 2000; 29: 733-738.
10. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A: Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments versus Angioplastie (EMMA) Study Group. Hypertension 1998; 31: 823-829.
11. Beutler JJ, Van Ampting JM, Van de Ven PJ, Koomans HA, Beek FJ, Woittiez AJ, et al: Long-term effects of arterial stenting on kidney function for patients with ostial atherosclerotic renal artery stenosis and renal insufficiency. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 1475-1481.
12. Ramos F, Kotliar C, Alvarez D, Baglivo H, Rafaelle P, Londero H, et al: Renal function and outcome of PTRA and stenting for atherosclerotic renal artery stenosis. Kidney Int 2003; 63: 276-282.
13. Radermacher J, Ellis S, Haller H: Renal resistance index and progression of renal disease. Hypertension 2002; 39: 699-703.
14. Kim AY, Choi BI, Kim KW, Lee JY, Han JK: Comparison of contrast-enhanced fundamental imaging, second-harmonic imaging, and pulse-inversion harmonic imaging. Invest Radiol 2001; 36: 582-588.
15. Kornbluth M, Liang DH, Paloma A, Schnittger I: Native tissue harmonic imaging improves endocardial border definition and visualisation of cardiac structures. J Am Soc Echocard 1998; 11: 693-701.
16. Sozzi FB, Poldermans D, Boersma E, Elhendy A, Bax JJ, Borghetti A, et al: Does second harmonic imaging improve left ventricular endocardial border identification at higher heart rates during dobutamine stress echocardiography? J Am Soc Echocard 2000; 13: 1019-1024.
17. Monaghan MJ: Second harmonic imaging: a new tune for an old fiddle? Heart 2000; 83: 131-132.
18. Caidahl K, Kazzam E, Lidberg J, Neumann Andersen G, Nordanstig J, Rantapaa Dahlqvist S, et al: New concept in echocardiography: harmonic imaging of tissue without use of contrast agent. Lancet 1998; 352: 1264-1270.
19. Chain S, Luciardi HL, Feldman G, Berman SG, Herrera RN, Ochoa J, et al: Diagnostic role of new Doppler index in assessment of renal artery stenosis. Cardiovasc Ultrasound 2006; 4: 4.
20. Desberg AL, Paushter DM, Lammert GK, Hale JC, Troy RB, Novick AC, et al: Renal artery stenosis: evaluation with color Doppler flow imaging. Radiology 1990; 177: 749-753.
21. Breitenseher M, Kainberger F, Hubsch P, Trattnig S, Baldt M, Barton P, et al: The screening of renal artery stenoses. The initial results with the value of color Doppler sonography. Rofo 1992; 156: 228-231.
22. Postma CT, van Aalen J, de Boo T, Rosenbusch G, Thien T: Doppler ultrasound scanning in the detection of renal artery stenosis in hypertensive patients. Br J Radiol 1992; 65: 857-860.
23. Mollo M, Pelet V, Mouawad J, Mathieu JP, Branchereau A: Evaluation of colour duplex ultrasound scannig in diagnosis of renal artery stenosis, compared to angiography: a prospective study on 53 patients. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997; 14: 305-309.
24. Voiculescu A, Hofer M, Hetzel GR, Malms J, Modder U, Grabensee B, et al: Noninvasive investigation for renal artery stenosis: contrast-enhanced magnetic resonance angiography and color Doppler sonography as compared to digital subtraction angiography. Clin Exp Hypertens 2001; 23: 521-531.
25. Kliewer MA, Tupler RH, Carroll BA, Paine SS, Kriegshauser JS, Hertzberg BS, et al: Renal artery stenosis: analysis of Doppler waveform parameters and tardus-parvus pattern. Radiology 1993; 189: 779-787.
26. Handa N, Fukunaga R, Etani H, Yoneda S, Kimura K, Kamada T: Efficacy of echo-Doppler examination for the evaluation of renovascular disease. Ultrasound Med Biol 1988; 14: 1-5
27. Nazzal MM, Hoballah JJ, Miller EV, Sharp WJ, Kresowik TF, Corson J: Renal hiliar Doppler analysis is of value in the management of patients with renovascular disease. Am J Surg 1997; 174: 164-168.
28. Riehl J, Schmitt H, Bongartz D, Bergmann D, Sieberth HG: Renal artery stenosis: evaluation with colour duplex ultrasonography. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 1608-1614.
29. Hua HT, Hood DB, Jensen CC, Hanks SE, Weaver FA: The use of colorflow duplex scanning to detect significant renal artery stenosis. Ann Vasc Surg 2000; 14: 118-124.
30. Motew SJ, Cherr GS, Craven TE, Travis JA, Wong JM, Reavis SW, et al: Renal duplex sonography: main renal artery versus hiliar analysis. J Vasc Surg 2000; 32: 462-469; 469-471.
31. Conkbayir I, Yucesoy C, Edguer T, Yanik B, Yasar Ayaz U, Hekimoglu B: Doppler sonography in renal artery stenosis. An evaluation of intrarenal and extrarenal imaging parameters. Clin Imaging 2003; 27: 256-260.
32. Claudon M, Plouin PF, Baxter GM, Rohban T, Devos DM: Renal arteries in patients at risk of renal stenosis: multicenter evaluation of the echo-enhancer SH U 508A at color and spectral Doppler US. Levovist Renal Artery Stenosis Study Group. Radiology 2000; 214: 739-746.
33. House MK, Dowling RJ, King P, Bourke JL, Jardine C, Thomson KR, et al: Doppler ultrasound (pre- and post-contrast enhancement) for detection of recurrent stenosis in stented renal arteries: preliminary results. Australas Radiol 2000; 44: 36-40.
34. Melany ML, Grant EG, Duerinckx AJ, Watts TM, Levine BS: Ability of a phase shift US contrast agent to improve imaging of the mail renal arteries. Radiology 1997; 205: 147-152.
35. Chain S, Herrera RN, Mercau G, Klyver J, Alonso S, Abdo L, et al: Ultrasound Doppler technique and the renal arteries: diagnostic impact of the echo enchancer SH U 508A and a new renal-hiliar velocities index (Abstract). VII World Congress of Echocardiography and Vascular Ultrasound. Buenos Aires. Octubre 2003.
36. Caidahl K, Kazzam E, Lidberg J, Neumann Andersen G, Nordanstig J, Rantapaa Dahlqvist S, et al: New concept in echocardiography: harmonic imaging of tissue without use of contrast agent. Lancet 1998; 352: 1264-1270.
37. Fernández Portales J, García Fernández MA, Moreno M, González Alujas MT, Placer JL, Allue C, et al: Usefulness of the new imaging techniques, second harmonic and contrast in endocardial border visualization. Reliability analysis in segmental contraction assessment. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1459-1466.
38. Jenni R, Linka A, Barton M: Assessment of coronary flow reserve by contrast-enhanced second harmonic echo Doppler. Circulation 2000; 101: E100.

39. Hanckock J, Dittrich H, Jewitt DE, Monaghan MJ: Evaluation of myocardial, hepatic, and renal perfusion in a variety of clinical conditions using an intravenous ultrasound contrast agent (Optison) and second harmonic imaging. Heart 1999; 81: 636-641.
40. Harrer JU, Mayfrank L, Mull M, Klotzsch C: Second harmonic imaging: a new ultrasound technique to assess human brain tumour perfusion. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 333-338.
41. Seidel G, Kaps M: Harmonic imaging of the vertebrobasilar system. Stroke 1997; 28: 1610-1613.
42. Schroder RJ, Bostanjoglo M, Hidajat N, Rademaker J, Rottgen R, Maurer J, et al: Analysis of vascularity in breast tumors: comparison of high frequency ultrasound and contrast-enhanced color harmonic imaging. Rofo 2002; 174: 1132-1141.
43. Kohzuki M, Kanzaki T, Murata Y: Contrast-enhanced power Doppler sonography of malignant ovarian tumors using harmonic flash-echo imaging: preliminary experience. J Clin Ultrasound 2005; 33: 237-242.
44. Souza de Oliveira IR, Widman A, Molnar LJ, Fukushima JP, Praxedes JN, Cerri GG: Colour Doppler ultrasound: a new index improves the diagnosis of renal artery stenosis. Ultrasound Med Biol 2000; 26: 41-47.
45. van der Hulst VP, van Baalen J, Kool LS, van Bockel JH, van Erkel AR, Ilgun J, et al: Renal artery stenosis: endovascular flow wire study for validation of Doppler US. Radiology 1996; 200: 165-168.
46. Bokhari SW, Faxon DP: Current advances in the diagnosis and treatment of renal artery stenosis. Rev Cardiovasc Med 2004; 4: 204-215.
47. Conlon PJ, Athirakul K, Kovalik E, Schwab SJ, Crowley J, Stack R, et al: Survival in renal vascular disease. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 252-256.
48. Johansson M, Herlitz H, Jensen G, Rundqvist B, Friberg P: Increased cardiovascular mortality in hypertensive patients with renal artery stenosis. Relation to sympathetic activation, renal function, and treatment regimens. J Hypertens 1999; 17: 1743-1750.
49. Dorros G, Jaff M, Mathiak L, Dorros II, Lowe A, Murphy K, et al: Four-year follow-up of Palmaz-Schatz stent revascularization as treatment for atherosclerotic renal artery stenosis. Circulation 1998; 98: 642-647.
50. Eggers PW, Connerton R, McMullan M: The Medicare experience with end-stage renal disease: trends in incidence, prevalence, and survival. Health Care Financ Rev 1984; 5: 69-88.
51. Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, Cantwell-Gab K, Polissar NL, Strandness DE Jr: A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. Am J Hypertens 1996; 9: 1055-1061.
52. Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE, Polissar NL, Bergelin RO, Tullis MJ, et al: Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. Circulation 1998; 98: 2866-2872.
53. Sevestre MA, Reix T, Makdassi R, Jarry G, Hermida JS, Remond A, et al: Echo-Doppler and stenosis of the renal arteries. Report of 86 cases. J Mal Vasc 1996; 21: 72-77.

El azar favorece a las mentes mejor preparadas. LOUIS PASTEUR

Trombosis muy tardía en *stent* metálico: inusual tiempo de presentación y aporte de la ecografía intravascular

FERNANDO KOZAK, ANIBAL DAMONTE, LEANDRO LASAVE, MAXIMILIANO ROSSI, MARCELO GAMEN, CARLOS DUMONT, EDUARDO PICABEA

La trombosis tardía y muy tardía postimplante de *stents* metálicos tiene baja incidencia. Presentamos el caso de un paciente que ocho años atrás fue tratado con angioplastia con implante de *stent* metálico. Presentó IAM inferolateral tratado con angioplastia. Luego de la predilatación, la ecografía intravascular reveló falta de aposición del *stent* a la pared del vaso. Destacamos la particularidad de este caso por la ocurrencia de trombosis muy tardía en *stent* metálico, y la importancia de la ecografía intravascular (IVUS) para identificar rápidamente factores mecánicos subyacentes.

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 341-344

Palabras clave: *Stent*. Trombo. Ultrasonido vascular.

Varón de 63 años, tabaquista y dislipidémico, que ingresó hemodinámicamente compensado al Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista de nuestra institución, referido para una cinecoronariografía (CCG) de urgencia previa administración de 600 mg de clopidogrel, con dolor precordial de 1 hora de evolución y cambios electrocardiográficos compatibles con un infarto agudo de miocardio (IAM) de localización inferolateral. Refirió una internación previa, en otra institución, por un cuadro de angina de pecho y posterior angioplastia con implante de *stent* metálico, ocho años atrás. Su medicación habitual era aspirina 325 mg, atenolol 50 mg y atorvastatina 10 mg/día.

La CCG reveló:

- tronco coronario izquierdo sin lesiones angiográficamente significativas;
- descendente anterior con lesión significativa proximal (tipo B1) y flujo distal TIMI-III;
- circunfleja ocluida en tercio proximal, con imagen angiográfica compatible con defecto de relleno endoluminal (trombo) y flujo distal TIMI 0 (Figura 1A);
- coronaria derecha con lesión significativa en tercio proximal-medio (tipo C) y flujo distal TIMI III.

La función ventricular fue evaluada con un ecocardiograma bidimensional, previo al estudio angiográfico, el que evidenció aquinesia laterobasal y medial e hipoquinesia posterobasal, con deterioro moderado de la función sistólica ventricular izquierda.

En función de los hallazgos angiográficos, luego de administrar 7.000 UI de heparina sódica e infusión intravenosa de abxicimab en dosis convencionales, se realizó angioplastia primaria a la arteria circunfleja.

Se predilató la lesión con balón 2,5-15 mm Maverick a baja presión (6 atmósferas) con restauración del flujo TIMI-III (Figura 1B), desaparición del supradesnivel del segmento ST y alivio completo del dolor.

Con ecografía intravascular (IVUS) con retirada automática a 0,5 mm/seg (IVUS, ClearView, Boston Scientific Corp. USA) analizamos la presencia de un *stent* de 2,5 mm de diámetro y 18 mm de longitud. El dispositivo mostró mala aposición en los primeros 5 mm, y ausencia de criterios de reestenosis (Figura 1C). En el segmento de referencia distal se constató la presencia de un *flap* de disección, y una placa calcificada no significativa que producía efecto de ventana acústica (Figura 1D).

A su vez, en el segmento de referencia proximal (sitio de la oclusión aguda) se observó una placa mínima, de características fibróticas, sin imágenes patognomónicas de trombo.

Se procedió entonces a realizar expansión intra *stent* con balón 3,0 mm, conforme los diámetros valorados por IVUS e implante de *stent* Multilink Pixel 2,5-23 mm para cubrir la disección distal, con excelente resultado angiográfico (Figura 2D). A nivel del segmento de referencia proximal se observó la presencia de un trombo residual, con flujo anterógrado TIMI II-III, por lo cual se

Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista. Instituto Cardiovascular de Rosario.

Dirección postal: Fernando Kozak. Bv. Oroño 450. 2000 Rosario. Pcia. de Santa Fe. Argentina.

e-mail: fkozak@ciudad.com.ar

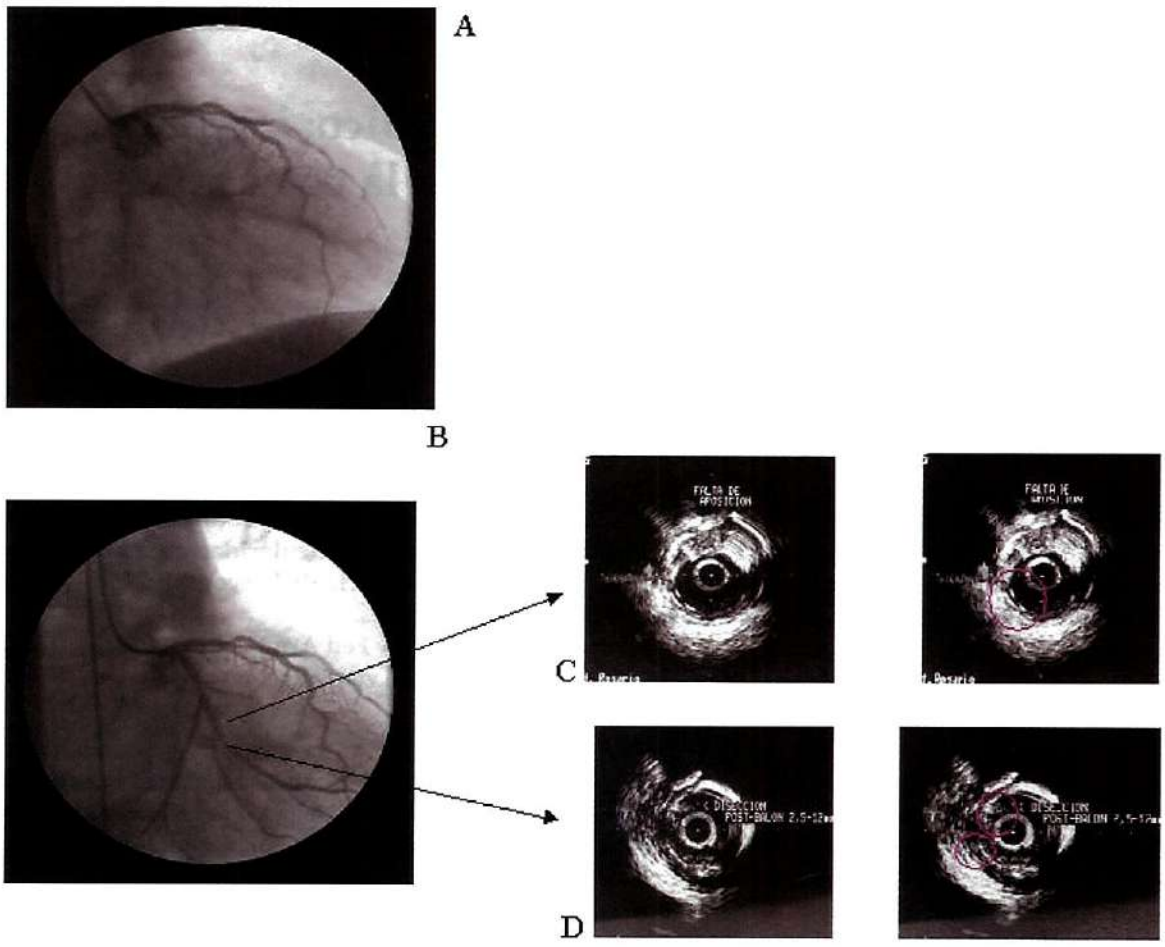


Figura 1. A: se observa imagen radioopaca del *stent* y la oclusión trombótica inmediatamente previo al mismo. **B:** restauración del flujo TIMI III luego de la predilatación con balón de 2,5 mm. **C:** examen con IVUS que muestra falta de aposición en, por lo menos, dos *struts*, con ausencia de criterios de reestenosis. **D:** imagen de disección en el segmento de referencia distal, *stent* postpredilatación, con ausencia significativa de placa.

decidió implantar un *stent* Liberte 3,0-16 mm a 14 atmósferas, con rápida normalización del flujo distal (Figura 2C).

DISCUSION

En la literatura no abundan los reportes de trombosis tardía y muy tardía con el empleo de *stents* metálicos, ya que su incidencia es muy baja, en razón de que los mismos se encuentran, en su mayoría, completamente endotelizados a los 30 días[1], y por reendotelización incompleta a los 4 meses a más tardar.

Tradicionalmente, la trombosis del *stent* ha sido considerada una complicación mayor de la angioplastia durante los primeros 30 días postprocedimiento. Se estima que entre el 50% y el 60% desarrolla IAM, con una tasa de mortalidad que oscila entre el 20% y el 40%.[2] La trombosis del *stent* que se produce en los primeros 30 días se denomina *subaguda*; la que se produce luego, *tardía* y la que se presenta después de un año, *muy tardía*.[3] Recientemente, el *Academic Research Council* (ARC) ha redefinido la clasificación de la trombosis relacionada con el implante de *stents* como *definitiva, probable* y *posible*.[3]

Este fenómeno se relaciona más frecuentemente con los *stents* liberadores de drogas, ya que se hipotetiza que estos *stents* fármaco-activos demoran la endotelización[4]. Proceso similar se produce en los pacientes tratados con braquiterapia intracoronaria[5].

La incidencia reportada de trombosis tardía con *stents* farmacoactivos oscila entre el 0,35% y el 1%.[6,7] Algunas series no han encontrado diferencias significativas en la incidencia de trombosis tardía entre los *stents* metálicos y los liberadores de drogas[7].

Circunstancias también relacionadas con la trombosis tardía son las lesiones en sitios de bifurcación, la diabetes, el deterioro severo de la función ventricular, la insuficiencia renal, la discontinuación de la antiagregación plaquetaria dual y la entidad denominada LSM (mala aposición tardía del *stent*, del inglés *late stent malapposition*).

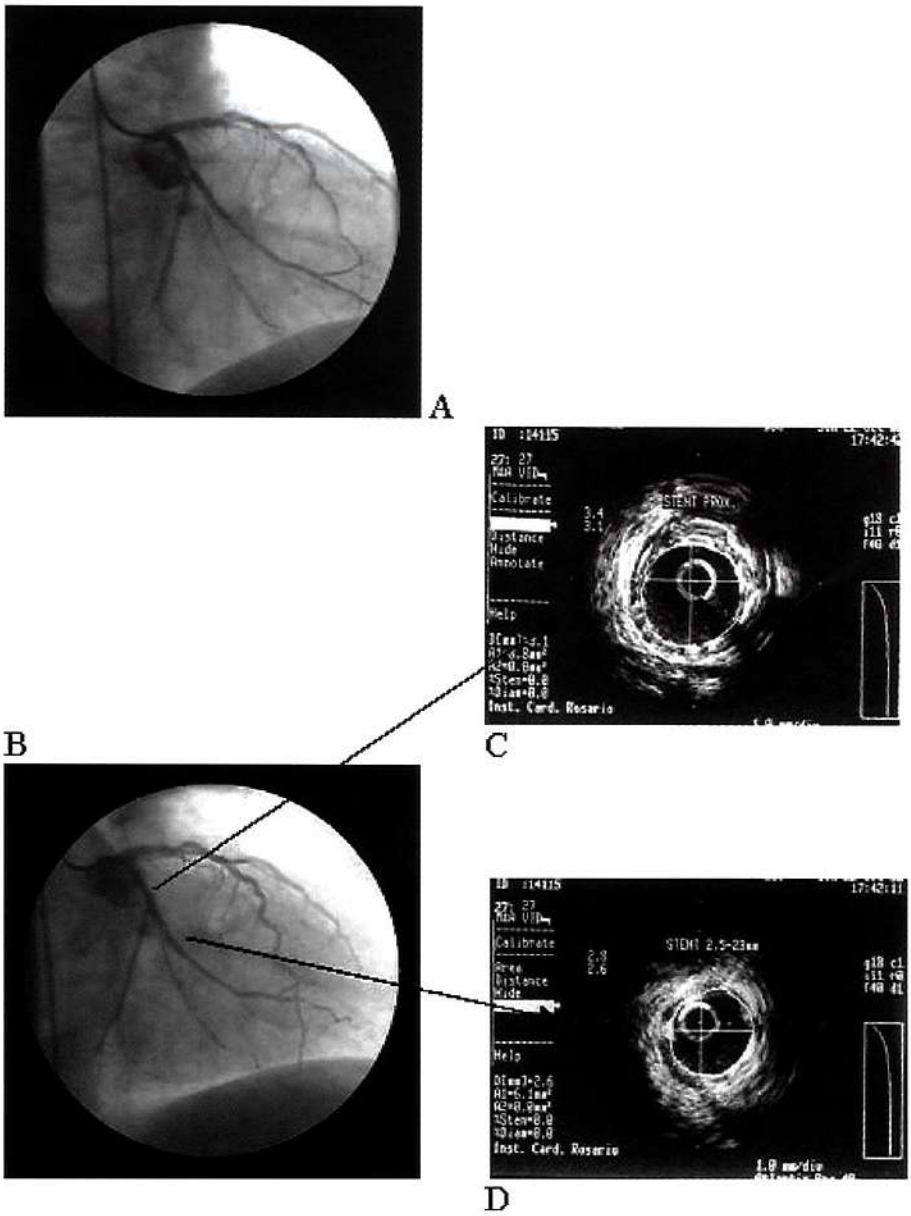


Figura 2. A: control postimplante de un *stent* 2,5-23 mm para tratar la disección postbalón con aceptable resultado angiográfico y persistencia de trombo en el segmento proximal. B: control postimplante de un *stent* 3,0-16 mm para tratar el segmento proximal. C: control postimplante con IVUS a nivel del *stent* proximal. D: control con IVUS postimplante a nivel del *stent* distal.

Esta mala aposición tardía del *stent* se define como la separación de los *struts* del *stent* de la pared del vaso, no presente al momento del implante[8]. En nuestro caso no contamos con el análisis del IVUS al implantar el *stent*, pero esta posibilidad no puede dejar de ser considerada.

Uno de los mecanismos implicados en la mala aposición tardía del *stent* es el proceso de remodelación positiva del vaso, a nivel del *stent*; fenómeno no presente en el caso que presentamos. (Indice de remodelación vascular 0,70: área del vaso a nivel de la lesión / área del vaso en el segmento de referencia.) Causas descriptas de mala aposición son la aposición incompleta en el implante, la reabsorción de la placa y el remodelamiento negativo del *stent*.

También se citan como causas probables de trombosis del *stent*: el pequeño diámetro de los vasos, criterios subóptimos de implante del *stent*, y el estado protrombótico inducido por el ejercicio[9].

El hallazgo de flujo TIMI 0 con oclusión trombótica peri *stent* (5 mm) en el caso clínico presentado, sugiere que la trombosis fue definitiva, conforme la definición del ARC, y la disección en el segmento distal se interpreta como traumática, provocada por la guía intracoronaria o por el balón de predilatación, en un segmento de características fibróticas y con mínima placa endoluminal.

CONCLUSION

La trombosis muy tardía del *stent* es una rara y potencialmente peligrosa complicación. La falta de criterios óptimos para el implante del *stent* ha sido identificada como una de las probables causas responsables de esta entidad y de este caso clínico, pero deben evaluarse otras causas probables de evento coronario agudo.

Destacamos el papel del ultrasonido vascular en la identificación de causas "mecánicas" inadvertidas en el control angiográfico, y en la toma de decisiones para definir la terapéutica.

SUMMARY

LATE METAL STENT THROMBOSIS. THE ROLE OF IVUS IN ITS MANAGEMENT

Late and very late stent thrombosis has low incidence after bare metal stent implantation. We report the case of a patient treated 8 years ago with bare metal stent to a left circunflex artery. He presents inferior and lateral AMI. During angioplasty, after predilatation, intravascular ultrasound revealed lack of complete stent apposition to the vessel wall. We would like to underscore with this case the occurrence of very late stent thrombosis with bare metal stent, and the key role of IVUS in the management of stent thrombosis to identify readily the underlying mechanical predisposing factors.

Key words: *Stent. Thrombus. Vascular ultrasound.*

Bibliografía

1. Wenaweser P, Rey C, Eberli FR, et al: Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. Eur Heart J 2005; 26: 1180-1187.
2. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al: Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. Circulation 2001; 103: 1967-1971.
3. Food and Drug Administration. Circulatory System Devices Advisory. Panel transcript for December 8, 2006 Meeting. Disponible en http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/transcripts/2006-4253t2.rtf
4. Ong AT, McFadden EP, Regar E, et al: Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 2088-2092.
5. Costa MA, Sabate M, van der Giessen WJ, et al: Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. Circulation 1999; 100: 789-792.
6. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al: Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. Circulation 2001; 103: 1967-1971.
7. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al: Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 2007; 356: 1030-1039.
8. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al: Incidence, mechanism, predictors and long term prognosis of late malapposition after bare-metal stent implantation. Circulation 2004; 109: 881-886.
9. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al: Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA 2005; 293: 2126-2130.

Un hombre debe contar con cierta cantidad de inteligente ignorancia para llegar a algún lado. CHARLES FRANKLIN KETTERING

Síndrome de QT largo, embarazo y terapia con cardiodesfibrilador implantable

CLAUDIA P. L. VERGARA MUÑOZ, JUAN P. MONTES, MARTIN A. GARCIA, JORGE A. PIASENTIN, ADOLFO J. GAMBARTE

En este artículo presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de síndrome de QT largo congénito, portadora de un cardiodesfibrilador implantable, quien cursa su primera gestación, con aumento del número de eventos arritmogénicos durante la misma. Se discute la influencia de los cambios del embarazo en el síndrome de QT largo y la conducta terapéutica adoptada.

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 345-347

Palabras clave: Síndrome de QT largo congénito. Embarazo. Cardiodesfibrilador.

El síndrome de QT largo congénito se caracteriza por la presencia de un intervalo QT largo, asociado con síncope y muerte súbita por taquicardias ventriculares tipo *torsade de pointes*.[1]

El embarazo, en la mujer sana, produce importantes modificaciones fisiológicas en el sistema circulatorio (Tabla 1) que pueden descompensar a aquellas mujeres portadoras de una cardiopatía estructural. La influencia de la gestación normal, en los desórdenes arritmogénicos, no está bien estudiada.[2]

CASO CLINICO

Mujer de 23 años, con diagnóstico de síndrome de QT largo congénito, con cardiodesfibrilador (CDI) implantado 4 años atrás, que ingresó a nuestra institución por síncope arritmogénico. Embarazo en curso, de 9 semanas, medicada con atenolol 100 mg/día, con buena tolerancia y firme adherencia. Con anterioridad había estado medicada, desde el año 2004, con propanolol 40 mg cada 8 horas.

Consulta por percibir 3 descargas del CDI, precedidas por palpitaciones rápidas, frecuentes y de inicio súbito, con un episodio presincopal. En los días previos a la consulta presentó un cuadro de emesis gravídica.

Al ingresar al Hospital Lagomaggiore se encuentra lúcida, hemodinámicamente estable, con una frecuencia cardíaca de 140 lpm, TA 100/70 mmHg, pulso irregular y desigual, R1 variable y R2 normofonético. La química analítica de ingreso destaca una kalemia de 2,74 mEq/L.

En el electrocardiograma (ECG) basal de ingreso, bajo tratamiento con propanolol, se constata QT corregido (QTc) de 0,48 segundos (a 50 lpm), con extrasístoles ventriculares frecuentes polimorfas, duplas y colgajos de taquicardia ventricular polimorfa (Figura 1).

Luego de su admisión, presentó episodios de arritmia ventricular en tres oportunidades, con registro del CDI de taquicardia helicoidal con posterior cardioversión por descarga del CDI, cuadro que cedió con el aporte de magnesio EV (Figura 2).

Durante su internación, con su medio interno ya compensado, presentó QTc con atenolol de 0,51 segundos con reiterados episodios de taquicardia ventricular polimorfa no sostenida, tipo *torsade de pointes*, con nuevas descargas del CDI. Se decidió entonces rotar el atenolol 100 mg/día por propanolol 120 mg/día.

Durante esta internación la paciente se mantuvo asintomática con una curva tensional estable, 100/60 mmHg y una frecuencia cardíaca de 60-70 lpm. En sus registros electrocardiográficos se constató bradicardia sinusal, ritmo de la unión, ausencia de arritmias ventriculares, y alternancia de ritmo sinusal con ritmo de marcapaso. En esta hospitalización se reprogramó la frecuencia mínima de 60 lpm por una frecuencia mayor, a fin de mejorar el flujo placentario. Con el reporte normal del control ginecoobstétrico de la paciente, se dió el alta hospitalaria y se retiró a su domicilio.

Unos días después, la paciente reingresó al hospital por un nuevo cuadro sincopal, sufrido en su domicilio, al cual, según relataron sus familiares, le siguieron convulsiones tónico-clónicas. La evaluación clínica del servicio de neurología y el electroencefalograma fueron normales; también fue negativo el resultado del *tilt test*,

Dirección postal: Adolfo J. Gambarte. Jefe de Servicio de Cardiología. Hospital Luis C. Lagomaggiore. Timoteo Gordillo S/N. 5500 Mendoza. Argentina.

e-mail: cplvm_78@yahoo.com.ar; agambarte@intramed.net.ar

La versión digitalizada de este trabajo está disponible en www.fac.org.ar.

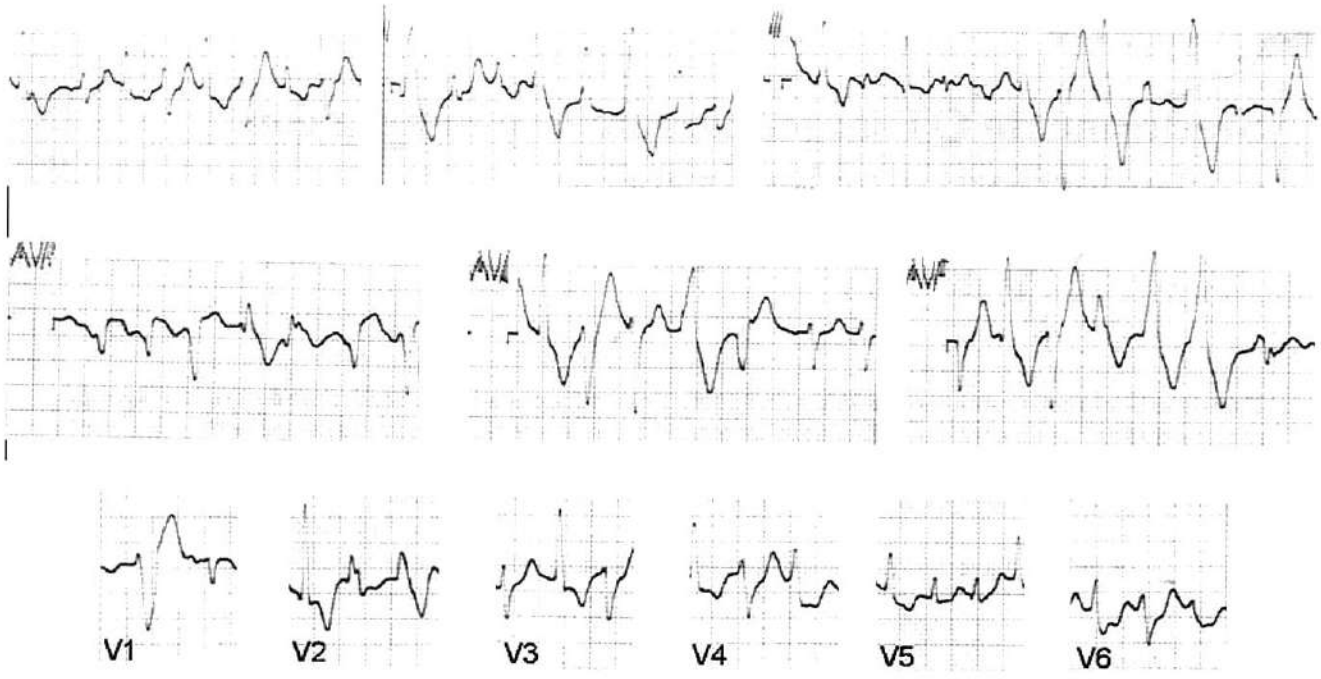


Figura 1. Electrocardiograma de ingreso.

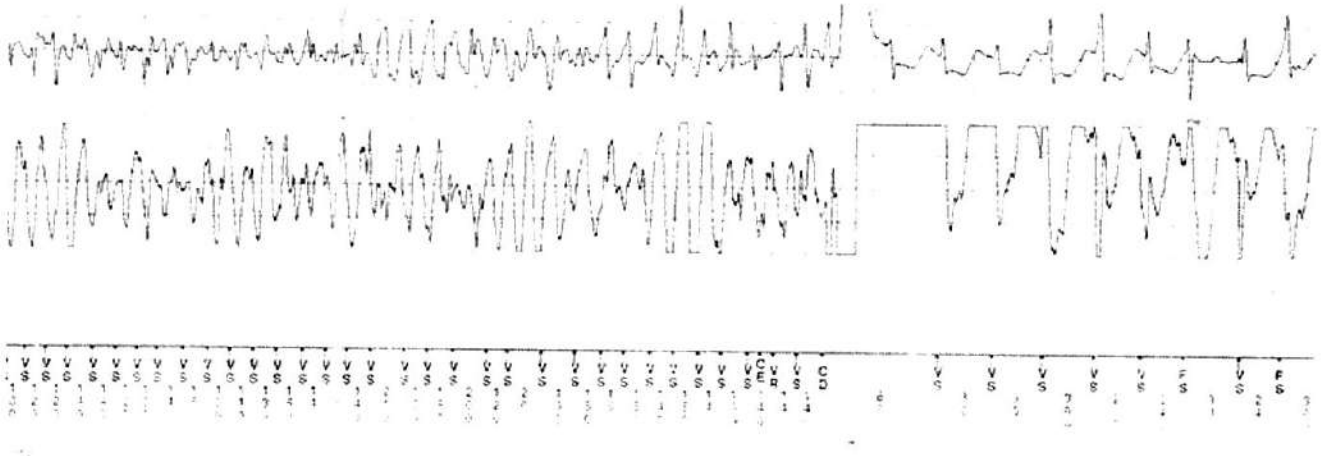


Figura 2. Registro del CDI de taquicardia helicoidal y posterior cardioversión.

para descartar otras causas probables de cuadros sincopales con mecanismo neurocardiogénico asociado.

Al controlar el CDI, no se constataron nuevos episodios de arritmias ventriculares, ni fibrilación auricular, en ninguno de los registros guardados en su memoria. Al momento del ingreso, el CDI tenía dos zonas de detección: una para taquicardia ventricular (TV) a 280 ms, y otra para fibrilación ventricular (FV) a 240 ms, sin terapias antitaquicardia. Se reprogramó, dejando sólo una zona para detección para FV a 260 ms.

El nuevo control ginecoobstétrico constató detención de la gestación de 9 semanas, por lo cual se realizó un legrado uterino.

En el seguimiento a 30 días, la paciente se mantiene asintomática, sin registros de arritmias ventriculares en la memoria del CDI, continuando tratamiento con propanolol.

DISCUSION

El motivo de esta presentación es analizar la influencia de la gestación en los desórdenes arritmogénicos en el caso de una paciente portadora de un síndrome de QT largo con el antecedente de implante de un CDI previo a la gestación.

Existe distinta distribución en la prevalencia e incidencia de los diversos tipos de arritmias entre varones

TABLA 1
CAMBIOS CARDIOVASCULARES DURANTE EL EMBARAZO

	SEMANAS DE GESTACIÓN					
PARÁMETRO	5	12	20	24	32	38
FC	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑↑
TAS	↔	↓	↓	↔	↑	↑↑
TAD	↔	↓	↓ ↓	↓	↔	↑↑
VS	↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑
VMC	↑↑	↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑↑
RVP	↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓
FE	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑

FC: frecuencia cardíaca. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. VS: volumen sistólico. VMC: volumen minuto cardíaco. RVP: resistencia vascular periférica. FE: fracción de eyección. ↑: < 5%. ↑↑: 6-10%. ↑↑↑: 11-15%. ↑↑↑↑: 16-20%. ↑↑↑↑↑: 21-30%. ↑↑↑↑↑↑: > 30%. ↑↑↑↑↑↑↑: > 40%.

y mujeres. En este sentido, se han propuesto como causales probables los efectos hormonales sobre la expresión o función de los canales iónicos y las diferencias en el tono autonómico.[3] La gestación se asocia con una mayor incidencia de arritmias en mujeres, con e incluso sin lesión cardíaca estructural.[2]

Los niveles incrementados de estrógenos y progesterona durante el embarazo pueden amplificar las respuestas adrenérgicas, y también ejercer un efecto directo sobre el número y la expresión de los canales implicados en los distintos tipos de QT largo congénito. En el caso presentado no se pudo precisar el tipo de QT largo congénito por no haberse realizado el estudio genético correspondiente.

En el reducido númerode series presentadas con síndrome de QT largo y embarazo, se constató que las pacientes con antecedente de muerte súbita (MS) tienen mayor riesgo de MS postparto (1/50). Esto podría estar vinculado con la disminución relativa de la frecuencia cardíaca en relación a lo que acontece en el último trimestre del embarazo, asociado con una prolongación del intervalo QT, así como al estrés psicológico y las alteraciones en los patrones de sueño que se producen durante ese período.[4,5]

La mayoría de las mujeres embarazadas portadoras de un CDI completan y toleran bien la gestación, sin mayores complicaciones, cualquiera sea la causa que motivó su indicación. No existe evidencia reportada en la literatura del mayor número de descargas, como tampoco de efectos adversos en el feto[6,7].

CONCLUSIONES

Las mujeres asintomáticas con QT largo congénito presentan riesgo incrementado de eventos cardíacos, aunque de manera no significativa.

Las mujeres sintomáticas con QT largo congénito, con antecedente de arritmias ventriculares y episodios de muerte súbita, presentan mayor riesgo de aparición de nuevos eventos, especialmente en el período postparto, por lo cual es de rigor mantener la profilaxis con betabloqueantes durante el puerperio.

El análisis de la evidencia indica que no existen datos suficientes para contraindicar el embarazo en pacientes portadoras de QT largo congénito.

De acuerdo con los datos disponibles, tampoco parece razonable contraindicar el embarazo en pacientes portadoras de CDI, independientemente de la causa que haya motivado su implante.

SUMMARY

LONG QT SYNDROME, PREGNANCY AND ICD THERAPY

We present a case report of a woman with hereditary long QT syndrome with an implantable cardioverter defibrillator with increased ventricular arrhythmia during her first pregnancy. The increased risk of cardiac events during pregnancy and therapeutic approaches are discussed.

Key words: *Long QT syndrome. Pregnancy. Implantable cardioverter defibrillator.*

Bibliografía

1. Roden D: Long-QT syndrome. N Engl J Med 2008; 358: 169-176.
2. Elkayam U: Embarazo y enfermedad cardiovascular (7ª ed). Baunwad's Cardiology 2004; pp 2679-2696.
3. Bernal O, Moro C: Arritmias cardíacas en la mujer. Rev Esp Cardiol 2006; 59: 609-618.
4. Rashba E, Zareba W, Moss A, Hall W, Robinson J, Locati E, et al: Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. Circulation 1998; 97: 451-456.
5. Heradien M, Goosen A, Crotti L, Durrheim G, Corfield V, Brink P, et al: Does pregnancy increase cardiac risk for LQT1 patients with the KCNQ1-A341V mutation? J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1410-1415.
6. Bonini W, Botto GL, Broffoni T , Dondina C: Pregnancy with an ICD and a documented ICD discharge. Europace 2000; 2: 87-90.
7. Natale A, Davidson T, Geiger M, Newby K: Implantable cardioverter-defibrillators and pregnancy. Circulation 1997; 96: 2808-2812.

Hipertensión arterial, deterioro cognitivo y demencia

Coordinador: AUGUSTO VICARIO* (Buenos Aires)
Miembros del Grupo de Trabajo:
AUGUSTO VICARIO (Bs. Aires)
GUSTAVO H. CEREZO (Bs. Aires)
NORA VAINSTEIN (Bs. Aires).
Sociedad de Cardiología de Buenos Aires. FAC

El cerebro, el corazón y el riñón son los principales órganos blanco de la hipertensión arterial (HTA). Se ha documentado suficientemente que el uso de agentes antihipertensivos disminuye el riesgo de *stroke*. Sin embargo, antes de que un paciente sufra un *stroke*, la lesión vascular subclínica del cerebro, que altera la perfusión sanguínea, lesiona la sustancia blanca y conduce a la pérdida de volumen (atrofia), produce disfunción cognitiva y demencia. Numerosos estudios longitudinales, caso-control y metaanálisis han demostrado el vínculo entre la hipertensión arterial, el deterioro cognitivo (DC) y la demencia tipo vascular (DTV) o la demencia tipo Alzheimer (DTA). Más aún, cuando la hipertensión se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular (hipercolesterinemia) el riesgo de DTA se cuadriplica.

Estas lesiones de los vasos subcorticales, propias de la patología hipertensiva, son encontradas comúnmente tanto en los cerebros de pacientes con DTV como en aquellos con DTA, generando un impacto negativo en la progresión de esta última. Estos fenómenos, que podrían ser confundidos con el deterioro cognitivo propio del proceso normal del envejecimiento, son muchas veces independientes de la edad.

Así, la evaluación cerebral y cognitiva en pacientes hipertensos, indepediente de la presencia de *stroke*, es imperativa y recomendada por las guías europeas (*European Hypertension Society/European Society of Cardiology* - EHS/ESC) sobre el manejo de la HTA. La utilización de tests de fácil y rápida implementación permite detectar precozmente trastornos cognitivos y cuadros demenciales en pacientes hipertensos.

Dada la diversidad de las poblaciones estudiadas, la complejidad de las lesiones vasculares, el tiempo de seguimiento y la variedad de tests neurocognitivos utilizados, resulta difícil ser categórico con algunas de las conclusiones.

El tratamiento antihipertensivo, según lo demuestran algunos estudios, parecería que puede reducir la progresión del deterioro cognitivo y la incidencia de demencia, tanto tipo Alzheimer como vascular. Un reciente metaanálisis concluyó que la respuesta al tratamiento es "heterogénea", mejorando los dominios cognitivos vinculados a la corteza cerebral (memoria) y sin modificar los vinculados a la subcorteza (función ejecutiva), la cual progresaría negativamente a pesar del tratamiento.

Esta situación define a este grupo de pacientes como una población especial: *hipertensos con trastornos cognitivos y/o demencia*. Si bien está demostrado que todos los agentes antihipertensivos presentan igual eficacia para disminuir la presión arterial, a dosis equipotentes, no todas las clases de fármacos serían iguales en relación con su mecanismo cerebroprotector.

Algunos investigadores atribuyen la mejoría cognitiva al descenso de la presión arterial y no al efecto de clase de algunos drogas antihipertensivas. Para otros, el efecto neuro o cerebroprotector de los fármacos estaría ligado con aquellos que incrementan la concentración de angiotensina II (Ang-II), bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos (BC-DHP), antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) y diuréticos. Pero sólo dos de las tres clases (BC-DHP y ARA) podrían ser útiles tanto en prevenir el *stroke* cuanto en mejorar la performance cognitiva y prevenir las demencias.

(*Continúa*)

Lea este trabajo completo en su versión electrónica en el sitio web de FAC: www.fac.org.ar

* *e-mail*: avicario@cardioweb.net.ar

Guía FAC de Hipertensión Arterial

Coordinador: DANIEL PISKORZ* (Rosario)
Miembros del Grupo de Trabajo:
MARIO BENDERSKY (Córdoba)
EDUARDO FARIAS (Corrientes)
LUIS GUZMAN (Córdoba)
MARCOS MARIN (Bs. Aires)
NORMA MIJAILOVSKY (La Plata)
GERARDO UCEDA (Mendoza)
GABRIEL WAISMAN (Bs. Aires)

La hipertensión arterial (HTA) sistémica es uno de los principales motivos de consulta de la población adulta en la Argentina, y una variable crítica para la detección de un potencial paciente en riesgo cardiovascular. Las cifras de prevalencia en nuestro país varían entre el 26% y el 40%, según los estudios analizados, y en la reciente Encuesta Nacional de Factores de Riesgo la prevalencia autorreferida fue del 34,7%. Esta disparidad en los resultados es un inconveniente observado no sólo en nuestro país, sino también en toda América Latina, e impide comparar los resultados obtenidos. El hecho de no contar con herramientas comunes de medición y metodología estandarizada hace muy probable que el 29% obtenido en Deán Funes no sea comparable con el 34,7% obtenido en el FAROS. A pesar de todo, los informes coinciden en que la población argentina desconoce su condición de hipertenso en el 50% de los casos detectados, y que sólo un porcentaje que varía entre el 13% y el 20% de los hipertensos conocidos se encuentra controlado, con cifras de normotensión.

CONTENIDO

Diagnóstico y clasificación de la HTA.
Técnica de medición apropiada.
Automediciones.
Presión de pulso.
Definición y clasificación de los niveles de presión arterial según las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial y la Sociedad Europea de Cardiología de 2007.
Indicaciones de monitoreo ambulatorio de presión arterial.
Estratificación de riesgo.
Algoritmo de evaluación y estratificación del paciente HTA.
Recomendaciones terapéuticas para iniciar el tratamiento antihipertensivo.
Situaciones clínicas en las cuales un determinado tipo de droga es preferible.
Asociación de fármacos antihipertensivos.
Hipertensión refractaria.
Causas.
HTA refractaria *per se* o verdadera.
Manejo práctico de la HTA refractaria.
Hipertensión en poblaciones especiales.
HTA en el paciente anciano.
HTA en el paciente diabético.
HTA en el paciente coronario.
HTA en el paciente con insuficiencia renal.
Hipertensión arterial y embarazo.
Preeclampsia.
HTA crónica.
HTA crónica con preeclampsia.
HTA transitoria, gestacional o aislada.
Clasificación y tratamiento.
Estudio de la HTA embarazada.
Cuándo tratar.
Fármacos recomendados y los no indicados.

Lea este trabajo completo en su versión electrónica en el sitio web de FAC: www.fac.org.ar

* *e-mail*: danielpiskorz@ciudad.com.ar

Implante de resincronizador cardíaco en paciente con vena cava superior izquierda persistente

FRANCISCO J. FEMENIA, MARTIN ARRIETA, MAURICIO ARCE, FERNANDO PEÑAFORT, DANIEL GUTIERREZ

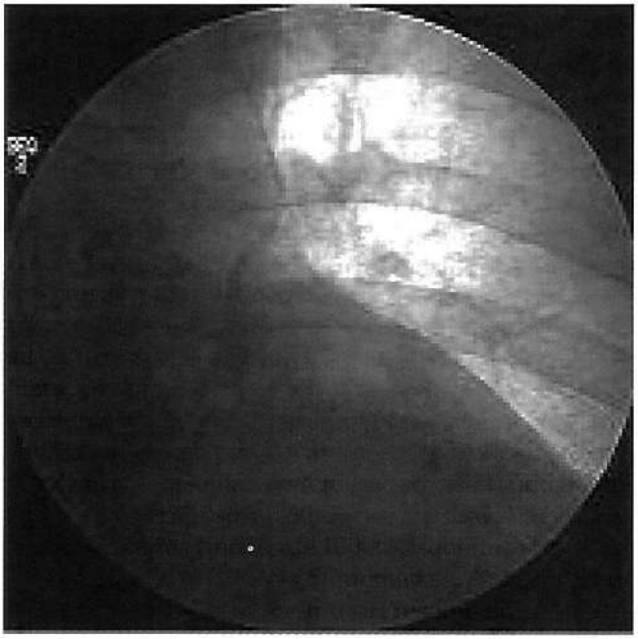


Figura 1A

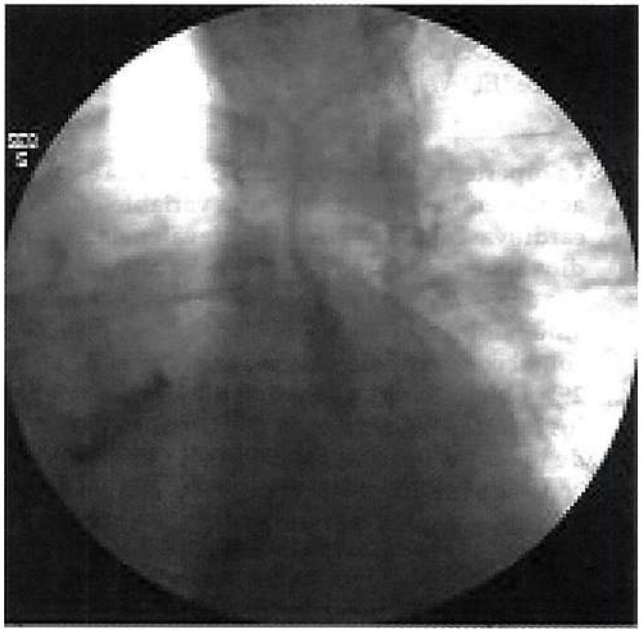


Figura 1B

Paciente de sexo masculino, 43 años de edad, portador de miocardiopatía dilatada valvular, con fracción de eyección de 30%, clase funcional II-III (NYHA), bloqueo completo de rama izquierda, bloqueo AV de primer grado y taquicardia ventricular monomorfa sostenida sincopal. En sus antecedentes se destaca el reemplazo de la válvula aórtica y de la aorta ascendente (cirugía de Bental de Bono), un año atrás, por insuficiencia aórtica. Se indicó el implante de resincronizador cardíaco más cardiodesfibrilador.

Unidad de Arritmias. Departamento de Cardiología. Hospital Español de Mendoza.

Dirección postal: Francisco J. Femenía. Unidad de Arritmias. Departamento de Cardiología. Hospital Español de Mendoza. San Martín 965. 5501 Godoy Cruz. Pcia. de Mendoza. Argentina.

e-mail: femeniafavier@hotmail.com

La versión digitalizada de este trabajo está disponible en www.fac.org.ar

Durante el procedimiento, al realizar la canalización y posterior venografía retrógrada del seno coronario, se constató la presencia de una vena cava superior izquierda persistente (Figura 1A). Al mismo tiempo se evidenció escasa ramificación venosa del seno coronario y una rama posterolateral (Figura 1B), que se utilizó para la implantación con éxito del catéter de estimulación de ventrículo izquierdo (Figura 2).

Una vez finalizado el procedimiento se realizó una venografía anterógrada de miembro superior izquierdo, confirmando la persistencia de un remanente de vena cava superior izquierda (Figura 3).

La vena cava superior izquierda persistente es la anomalía venosa congénita más frecuente. Afecta al 0,5% de la población y puede dificultar el implante del marcapasos resincronizador, por asociarse con gran dilatación del seno coronario, atresia del ostium e hipoplasia de sus ramas, debiendo, en algunos casos, realizar la canalización del seno coronario y posterior ubicación del catéter de ventrículo izquierdo a través

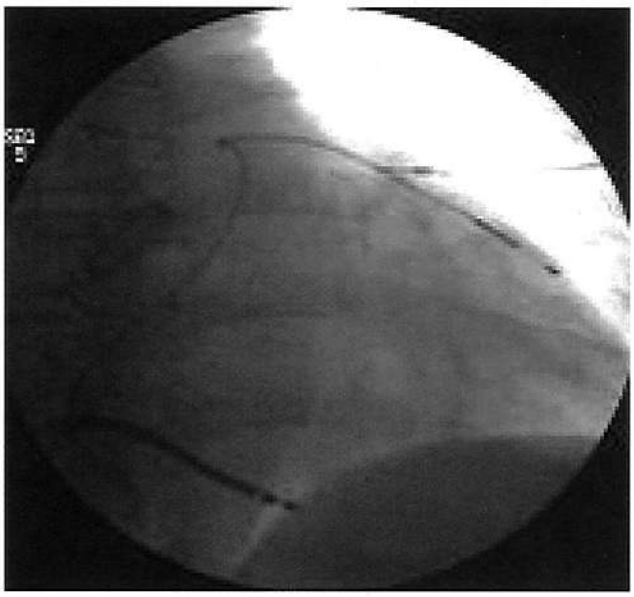


Figura 2

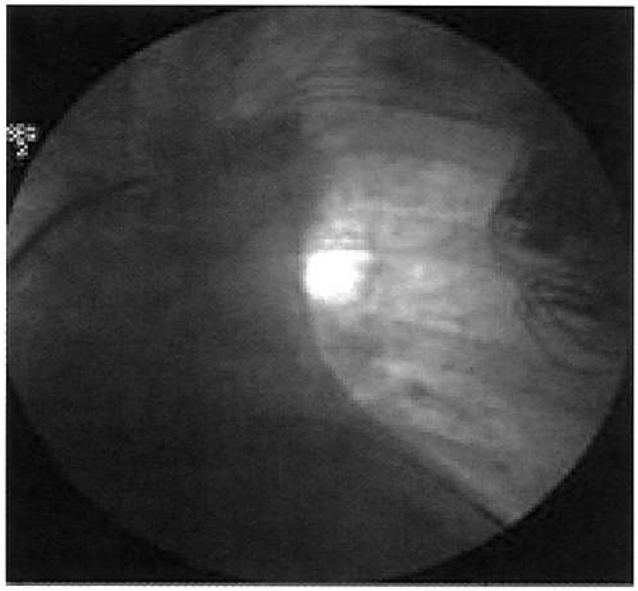


Figura 3

de la comunicación existente entre la vena subclavia y la vena cava superior izquierda persistente.[1-5]

Bibliografía

1. Antonelli D, Freedberg NA, Feldman A: Implantation of a resynchronization implantable cardioverter defibrillator in a patient with persistent left superior vena cava. Indian Pacing Electrophysiol J 2007; 7: 246-248.
2. Ferrero A, Ruiz-Granell R, Morell S: Implantation of a cardiac resynchronization system in a patient with a persistent left superior vena cava. Rev Esp Cardiol 2007; 60: 1102-1107.
3. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Coltorti F, Simonini S, Ceriotti C, et al: Biventricular pacing via a persistent left superior vena cava. PACE 2003; 26: 192-196.
4. Wiles HB: Two cases of left superior vena cava draining directly to a left atrium with a normal coronary sinus. Br Heart J 1991; 65: 158-160.
5. Lane RA, Chow AWC, Mayet J, Davies DW: Biventricular pacing exclusively via a persistent left-sided superior vena cava. PACE 2003; 26: 640-642.

Señor, si su experimento necesita estadísticas, debería usted hacer un experimento mejor.
ERNEST RUTHERFORD

Doble orificio valvular mitral

ALBERTO ROBREDO, JOSE LE FAVI, FLORENCIA WAYAR, SOFIA BERMAN



Figura 1



Figura 2

El doble orificio valvular mitral es una anomalía congénita rara. Su presencia generalmente está asociada con otras malformaciones congénitas cardíacas. La aparición aislada de esta anomalía es excepcional. La contribución del eco bidimensional ha permitido el diagnóstico no invasivo de esta entidad[1].

Presentamos las imágenes ecocardiográficas de un varón de 14 años, asintomático, operado en la primera infancia de coartación de aorta. En el corte paraesternal transversal se observa el doble orificio mitral asimétrico: el orificio medial es pequeño y el lateral es de mayor tamaño. Se presenta la secuencia ecocardiográfica en corte paraesternal transversal del doble orificio mitral en diástole (Figura 1), intermedio (Figura 2) y cerrado (Figura 3). En este paciente se observó la presencia de dos músculos papilares. Se destaca la importancia del aparato subvalvular, ya que la condición que define esta malformación es que cada orificio tenga el suyo propio. Habitualmente, en esta anomalía cada músculo papilar sólo da cuerdas al orificio valvular inmediatamente superior. Funcionalmente, el aparato tensor puede ser normal, estenótico o insuficiente[2,3]. Por eco-Doppler, este caso no presentó estenosis ni insuficiencia significativas.



Figura 3

No se indicó tratamiento quirúrgico del doble orificio valvular mitral dado su funcionamiento normal sin estenosis ni insuficiencia. Se mantuvo la indicación previa de betabloqueante a baja dosis por el antecedente de coartación de aorta operada.

Instituto de Enfermedades Cardiovasculares. CORDIS Salta.
Dirección postal: Alberto Robredo. Instituto de Enfermedades Cardiovasculares. CORDIS. España 1067. 4400 Salta. Argentina.
e-mail: probredo@hotmail.com
La versión digitalizada de este trabajo está disponible en www.fac.org.ar

Bibliografía

1. Iglesias LF, de Tomás Labat E, Valdesuso Aguilar R, et al: Doble orificio valvular mitral: insuficiencia severa secundaria a rotura de cuerdas. Rev Esp Cardiol 1999; 52: 632-634.
2. Salazar Verdecia Z, Martí Perez JC, Peña Reyes JM, et al: Doble orificio mitral [artículo *on line*]. MEDISAN 2005; 9. Disponible en http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol9_1_05/san15105.htm [accedido: 15-11-08].
3. Vallejo CA, Yussef Afiune J: Insuficiencia mitral en niños. 3er Congreso Internacional de Cardiología por Internet. Federación Argentina de Cardiología [artículo *on line*]. http://www.fac.org.ar/tcvc/llave/c172/vallejo.PDF

Ser ingenuo acerca de la Ciencia es el peor crimen que se puede cometer en la actualidad.
SIR CHARLEY PERCY SNOW

PERSPECTIVA

Recuperación de la función ventricular. Volver al futuro

LILIA L. LOBO MARQUEZ

Los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) avanzada sintomáticos en reposo, al ser sometidos al manejo de servicios especializados logran recuperar su función ventricular. Dado que una gran proporción de estos enfermos es manejada por clínicos generalistas, lo primero que deberíamos considerar es la posibilidad de que estos pacientes puedan acceder al manejo de especialistas en IC. Los pacientes con IC del "mundo real" nos comprometen a trabajar en equipo con otras especialidades médicas para un soporte clínico completo. La ablación de arritmias, ya sea para control del ritmo o control de la frecuencia cardíaca, la colocación de modernos dispositivos de marcapasos (MP), resincronizadores con o sin cardiodesfibriladores (CDI) o aquellos MP que tienen como función adicional la medida de la impedancia transtorácica, se han convertido en un resorte fundamental del departamento de IC. La cardiología intervencionista, de modo único o combinada con la cirugía de revascularización miocárdica (CRVM) (técnicas híbridas) son a veces necesarias para la recuperación de músculo viable. La cirugía cardíaca en el área de la IC no sólo nos ayuda con la revascularización miocárdica sino que también colabora con cirugías de remodelado ventricular (cirugía de Dor) o corrección de valvulopatías funcionales (IM funcionales). La recuperación de la fracción de eyección no es indicador de suspensión de la terapia médica. El paciente no respondedor estratifica a un grupo de mayor riesgo, y debemos intervenir en forma precoz y agresiva con las nuevas herramientas disponibles, farmacológicas y no farmacológicas, con el fin de intentar cambiar, o al menos atenuar, el pronóstico adverso de esta patología.

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 354-356

Palabras clave: Recuperación de la función ventricular. Remisión. Especialistas.

En los últimos años hemos sido protagonistas del avance de la terapia farmacológica y no farmacológica en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y disfunción sistólica (DS). Sin lugar a dudas, a partir del más acabado conocimiento fisiopatológico hemos logrado mejorar el pronóstico y la sobrevida de esta población. La experiencia nos enseñó que algunos pacientes con diagnóstico de IC avanzada, sintomáticos en reposo (CF III-IV de la NYHA) cuando son controlados por servicios especializados logran recuperar su función ventricular.

Ahora bien, esta idea de "volver al futuro" en cuanto a pronóstico se refiere ¿puede ser predecible? ¿Existen variables que podrían influir en el éxito de una intervención terapéutica? ¿Todos los pacientes se comportan de la misma manera ante una misma intervención? ¿Se podría identificar a un grupo de pacientes "respondedores" y a otros que no lo son? Los pacientes que mejoran ¿deben ser considerados curados? Y los que no mejoran ¿serían candidatos a implementar más precozmente otras modalidades terapéuticas consideradas más invasivas?

Muchas preguntas con pocas respuestas. Sin embargo, creemos que existen algunos factores identificables que podrían impactar en la favorable evolución o recuperación de la función ventricular.

A. ETIOLOGIA

Debemos recordar que el diagnóstico de IC no es un diagnóstico final, sino el comienzo sintomático de una enfermedad a la que debemos ponerle un nombre o "rótulo". Es de fundamental importancia definir si un paciente con IC es portador de una cardiopatía dilatada o de una miocardiopatía dilatada (MCD), y si esta MCD es primaria o secundaria.[1]

Precisar la etiología y obrar en consecuencia puede modificar el pronóstico de esta patología. Existen reportes previos que han constatado que luego de ajustar o iniciar un tratamiento médico optimizado para IC, determinadas cardiopatías dilatadas presentan una evolución clínica favorable, con franca recuperación de la función ventricular. Esta población parecería ca-

Jefe del Departamento de Insuficiencia Cardíaca. Médico de Planta de Unidad Coronaria. Instituto de Cardiología Tucumán.

Dirección postal: Lilia Luz Lobo Márquez. Avenida Mitre 760. 4000 San Miguel de Tucumán. Pcia. de Tucumán. Argentina.

e-mail: cucu@tucbbs.com.ar

La versión digitalizada de este trabajo está disponible en www.fac.org.ar

racterizarse por ser más joven, mayoritariamente de sexo femenino, con hipertensión arterial, de etiología no isquémica, sin comorbilidades asociadas (diabetes o síndrome cardiorrenal) y con un QRS < 120 mseg en el electrocardiograma de superficie.[2]

También los pacientes que padecen una *verdadera enfermedad del músculo cardíaco*, es decir MCD, sea esta "primaria adquirida" (inflamatoria -miocarditis-, periparto, inducida por estrés [Tako-Tsubo] o taquicardia-miopatías, entre otras) o las MCD consideradas "secundarias" (por depósito, por sustancias tóxicas, anomalías endocrinas, infiltrativas, inflamatorias -sarcoidosis-, entre otras) tendrían posibilidad de reversión o mejoría.[1,3]

B. FACTORES EXTERNOS MODIFICABLES

1. Manejo especializado. Dado que gran parte de la población de pacientes con IC es manejada por médicos clínicos generalistas, lo primero que deberíamos considerar es la posibilidad de que estos pacientes severamente enfermos puedan acceder al manejo de especialistas en cardiología. Más aún: la derivación oportuna a departamentos de IC resultaría muy beneficiosa, teniendo en cuenta que la optimización de la terapia médica con drogas de modulación neurohormonal debe ser completa y en dosis óptimas. Resulta muy adecuado el término "terapia a medida" (*taylored therapy*), comparable al sastre que hace el traje a la medida exacta de su cliente. Este concepto no sólo hace referencia a la terapia farmacológica sino a todas aquellas intervenciones complementarias indicadas en cada situación particular.[4-6]

2. Manejo multidisciplinario adecuado. El paciente del "mundo real" portador de una IC nos obliga a la constante interacción con otras especialidades médicas para lograr el apropiado soporte clínico. El manejo de las comorbilidades tiene gran impacto no sólo en la estabilizacion clínica de la IC sino también en su pronóstico. En la actualidad es conocido el impacto que tiene corregir un síndrome anémico asociado con una falla renal y una IC, ("triángulo de la muerte"), así como el beneficio que acarrea el evitar un síndrome cardiorrenal durante la optimización de la terapia médica. La importancia capital del manejo del perfil metabólico y de su medio interno, nos lleva frecuentemente a realizar interconsultas con nefrólogos, internistas, nutricionistas y endocrinólogos.[7-9] Este manejo interdisciplinario es *piedra angular* en la optimización de los recursos terapéuticos aplicables a estos pacientes.

El concepto de "trabajo en equipo" se aplica también a nuestro medio cardiológico y a sus diferentes subespecialidades. El avance tecnológico en el campo de la electrofisiología también integra el arsenal terapéutico del que disponen en la actualidad los departamentos de IC[10]. La ablación por radiofrecuencia de determinadas arritmias, ya sea para el control del ritmo o de la frecuencia cardíaca, la colocación de modernos dispositivos electrónicos, resincronizadores con o sin CDI, o marcapasos (MP) que tienen incorporadas funciones adicionales (por ejemplo, la medición de la impedancia trantorácica) son algunos ejemplos.[11]

Resulta interesante constatar el progreso de la cirugía cardíaca en el área de la IC, ya que no sólo nos aporta la posibilidad de revascularizar el miocardio sino que nos permite, además, mejorar el remodelado ventricular (cirugía de Dor) o corregir valvulopatías funcionales (IM funcionales).[12]

La ecocardiografía resulta de gran utilidad diagnóstica y pronóstica, facilitando además el seguimiento de nuestros pacientes (monitoreo no invasivo) y el ajuste de la terapia médica. Recientemente su aporte en la terapia de resincronización cardíaca abre un nuevo campo para esta técnica[13].

3. "Saber cómo hacerlo" (*know how*). Ante la existencia de tanta informacion y tantas herramientas disponibles, resulta de fundamental importancia garantizar el éxito del manejo multidisciplinario. No sólo hay que saber cuándo recurrir a cada una de las variadas estrategias terapéuticas; también debemos conocer a quién recurrir, porque la experiencia del operador de cada área es fundamental para un resultado óptimo. Esto también es válido para el cardiólogo clínico, ya que la falta de respuesta de un paciente al que calificamos como "no respondedor" luego de implementar algunas intervenciones, podría ser simplemente producto del fracaso del manejo y del seguimiento clínico, ya sea por la inadecuada selección del paciente y/o del método. Debemos reconocer que, en ocasiones, el fracaso terapéutico puede estar vinculado con nuestra falta de manejo[6].

C. RESPONDEDORES *VERSUS* NO RESPONDEDORES

Responder apropiadamente a una determinada terapia en IC expresa la capacidad de un paciente de recuperar función ventricular, respuesta que puede estar influenciada por factores externos, como el manejo clínico integral sumado al de los especialistas en IC.

Preguntarnos si esta respuesta, además de estar influenciada por los factores ya mencionados, podría estar predeterminada por la capacidad innata de cada sujeto, o bien ser el resultado de la interrelación de determinados perfiles hemodinámicos, neurohormonales y/o inflamatorios, resulta un desafío.

No sabemos con precisión si la remisión es sinónimo de curación definitiva o total, o si sólo debemos considerar al corazón, aparentemente sano, como "potencialmente enfermo", capaz de volver a deteriorar su función ante un nuevo estímulo o gatillo, que no necesariamente debería ser igual al primero. Por ejemplo, un paciente con una miocarditis viral evoluciona con dilatación ventricular y deterioro de su función ventri-

cular; luego de optimizar la terapia médica, presenta recuperación de su función cardíaca; pero un nuevo disparador, acaso una hipertensión no controlada, vuelve a deteriorar su fracción de eyección (memoria génica).

Hay que destacar que en la mayoría de los casos de remisión no necesariamente se recuperan los valores de normalidad en la función ventricular. Muy pocos pacientes logran alcanzar una FE ≥ 55% o DFD VI < 55 mm.[14] Debemos señalar que, en caso de lograrse, la recuperación de la FE no representa necesariamente una curación definitiva del músculo cardíaco. Siendo así, ¿cuál es el valor real de la cuantificación de la FE como medida de recuperación o curación? En realidad, es probable que la medición de la FE no sea un dato tan certero para identificar a un paciente como respondedor. De hecho, pueden existir pacientes que no obstante mejorar su FV persisten con valores relativamente elevados de BNP o troponina. Esto indicaría que, a pesar de recuperar la FV, la cámara ventricular mantiene un elevado estrés parietal y daño o muerte celular persistente, lo cual podría generar futuras recaídas o recurrencias.

La recuperación de la FE no es, según nuestro criterio, un indicador para suspender la terapia médica. Por el contrario, mejorar la FE con persistencia de un perfil hemodinámico, neurohormonal e inflamatorio desfavorable indica la necesidad de continuar con la terapia médica antirremodelante de IC:

El paciente "no respondedor" estratifica un grupo de mayor riesgo, al que debemos intervenir de manera precoz y agresiva, con las nuevas herramientas disponibles (farmacológicas y no farmacológicas) intentando cambiar, o al menos atenuar, el pronóstico adverso de esta patología.

SUMMARY

RECOVERY OF VENTRICULAR FUNCTION. BACK TO THE FUTURE

Patients with symptomatic advanced heart failure at rest recover ventricular function when they are evaluated by specialized services. Since the majority of this population is treated by general physician, the first consideration should be that such patients must have access to heart failure specialists. Heart failure patients in the "real world" demand that cardiologists should be in contact with other medical specialities for a more complete clinical support. Arrhythmias ablation to control cardiac rhythm or cardiac rate, the placement of modern pacemakers, re-synchronizers with or without cardio-defibrillators, or pacemakers that, as an additional function, measure transthoracic impedance, have become critical tools in the Heart Failure Department. Interventional cardiology, alone or in combination with myocardial revascularization surgery, sometimes is necessary for recovery of the viable muscle. Cardiac surgery does not only help in heart failure area with myocardial revascularization, but it also cooperates with surgical interventions in ventricular remodelling (Dor's surgery) or with the correction of functional valvulopathies (functional mitral regurgitation). Medical management is indicated even after rejection fraction recovery. Non-responders have been identified as a high risk group that should receive early and aggressive intervention with new pharmacological and not pharmacological available tools in an attempt to change or, at least, enhance the poor outcome in this population.

Key words: *Recovery of ventricular function. Remission. Heart failure specialists.*

Bibliografía

1. Maron J, Towbin J, Theien G, et al: Contemporary definitions and classification of cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcome Research and Functional Genomic and Translational Biology Interdisciplinary Working Group; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 2006; 113: 1807-1816.
2. Binkley Ph, Lesinski A, Ferguson J, et al: Recovery of normal ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy: predictor of an increasingly prevalent clinical event. Am Heart J 2008; 155: 69-74.
3. Nagarakanti R, Whellan D, Rubin S: Reversible cardiomyopathies. Review article. Cardiol Rev 2007; 15: 178-183.
4. Clark R, Inglis S, McAlister F, et al: Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta analysis. BMJ 2007; 334: 942.
5. Gislason G, Rasmussen J, Abildstrom S, et al: Persistent use of evidence based pharmacotherapy in heart failure is associated with improved outcome. Circulation 2007; 116: 737-744.
6. Lobo Márquez L, Castellanos R, González S, et al: Mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica. Resultados de un manejo especializado. Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 310-317.
7. Rujinsky M: Nutrición en la insuficiencia cardíaca, un gran eslabón. Rev Insuficiencia Cardíaca 2007; 2: 115-117.
8. Mitchell J: Emerging role of anemia in heart failure. Am J Cardiol 2007; 99 (Suppl): 15D-20D.
9. Lobo Márquez L, Alvarez S, De la Serna F: Síndrome cardiorrenal: relación amor/odio. Rev Insuficiencia Cardiaca 2007; 2: 62-65.
10. Tang W: Collaboration among general cardiologists, heart failure, and electrophysiologists: what are de barriers? Am J Cardiol 2007; 99 (Suppl): 41G-44G.
11. Burkhardt J, Wilkoff B: Interventional electrophysiology and cardiac resynchronization therapy. Delivering electric therapies for heart failure. Circulation 2007; 115: 2208-2220.
12. Leier C: A heart failure specialist's perspective on cardiac surgery for heart failure. Curr Heart Fail Rep 2005: 2: 46-53.
13. Kirkpatrick J, Vannan M, Narula J: State of the art paper. Echocardiography in heart failure. Applications, utility, and new horizons. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 381-396.
14. Murphy N, O'Loughlin C, Ledwidge M, et al: Improvement but no cure of left ventricular systolic dysfunction in treated heart failure patients. Eur J Heart Fail 2007; 9: 1196-1204.

Resumen de la actividad desarrollada en la Revista de FAC durante el año 2008

Desde esta tradicional sección de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología, en el último número de cada año, los editores de la Revista de FAC resumen la actividad desarrollada durante todo el año. El objetivo de este resumen es compartir con los autores de los artículos enviados a la Revista, con los revisores y con nuestros lectores, datos de la actividad de nuestra publicación durante el corriente año, así como las inquietudes editoriales.

Al comienzo del año en curso hemos abordado la *actualización de nuestro Comité Editorial* nacional e internacional, así como de las *instrucciones para los autores*, de capital importancia para lograr el atractivo de publicar en nuestra Revista. También incorporamos a los doctores Juan José Badimon y Gianni Tognoni como Editores Consultores, por su reconocida trayectoria internacional y por la amistad que los une a la Federación Argentina de Cardiología.

Recientemente esta Revista adhirió a la Declaración de Principios Eticos esgrimidos y recomendados por el *Grupo HEART de Publicaciones*[1].

Se ha *actualizado la base de datos* de la Revista, para el registro, recepción, evaluación y seguimiento de los artículos enviados al Comité Editorial.

Se puso en marcha la *gestión electrónica* de los manuscritos, para que todos los artículos originales remitidos para su valoración sean enviados electrónicamente. Representa, sin dudas, una transformación del trabajo interno de la Secretaría de la Revista, una apuesta por abandonar el papel en pos de agilizar el proceso editorial.

En el año 2008 se produjo un importante *crecimiento en el número de artículos* enviados a nuestra Revista para su publicación, fundamentalmente en los manuscritos originales y en las imágenes, lo cual confirma el atractivo de publicar en nuestra Revista para los investigadores del área cardiovascular, con un *incremento del 50% en el número de artículos publicados* respecto del año 2007 (Figura 1).

Debemos destacar el aporte de excelencia de los artículos de revisión, algunos de ellos de origen extranjero, entre los que se destacan los recibidos de instituciones líderes de opinión, con reconocida proyección internacional, como el Mount Sinai de Nueva York, el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de Mexico y el Instituto Mario Negri Sud de Italia.

También se crearon *nuevas secciones permanentes*, como "Exclusivo Online" y "Perspectiva".

La incorporación de la gestión electrónica de los manuscritos permitió mejorar sensiblemente los *tiempos de valoración* de los evaluadores con respecto a años anteriores, aunque eso aún no se haya traducido en una reducción real de los *tiempos totales de publicación*. Los Editores de la Revista de FAC insistimos en este sentido en que el tiempo de valoración de un artículo no debe ser mayor de 2-4 semanas, para agilizar el proceso editorial.

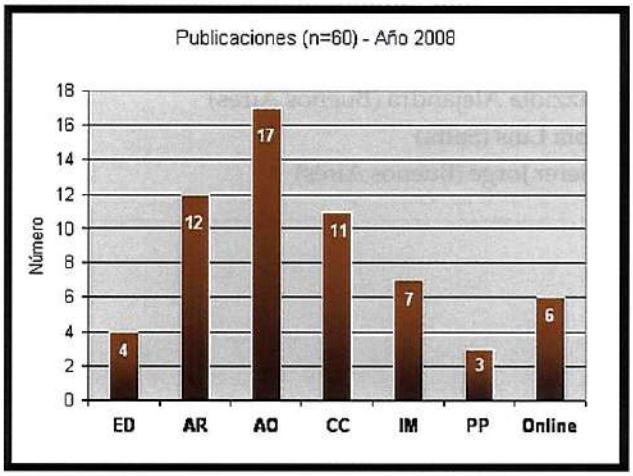


Figura 1. ED: editorial. AR: artículos de revisión. AO: artículos originales. CC: casos clínicos. IM: imágenes. PP: perspectiva. Online: exclusivo online.

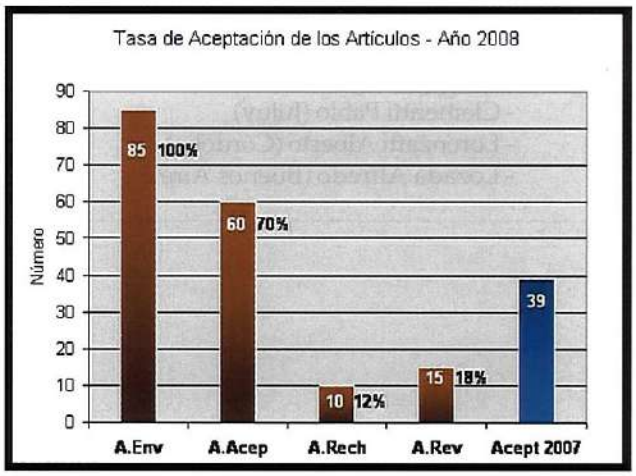


Figura 2. A.Env: artículos enviados. A.Acep: artículos aceptados para su publicación. A.Rech: artículos rechazados. A.Rev: artículos aún en revisión. A.Acep 2007: artículos publicados en 2007.

Las *recomendaciones de nuestros Revisores* son cada vez más críticas, asumiendo una responsabilidad creciente en el liderazgo de nuestra Revista en el área cardiovascular, al seleccionar para nuestros lectores artículos de calidad, herramienta docente indispensable en el proceso científico. Estas recomendaciones redujeron la *tasa de aceptación de los artículos originales* enviados a la Revista, detalle del 2008 que se grafica en la Figura 2. Es importante destacar la responsabilidad que asumen los Revisores externos al Comité Editorial en el proceso de *peer-review*.

El estricto cumplimiento en la periodicidad de la publicación de nuestra Revista, los tiempos de aceptación y publicación de los nuevos artículos científicos enviados, y el citar en estos artículos a trabajos recientemente publicados en ella, constituyen razones de peso que esgrimen las autoridades del *Index Medicus* para la incorporación de la Revista de la FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA a esa entidad, situaciones que debemos optimizar a la brevedad posible.

La política editorial de la Revista de FAC reconoce como preocupante el llamativamente escaso número de *"autocitas"* de esta Revista por parte de los autores, y señala la conveniencia de citar artículos relacionados ya publicados en nuestra propia Revista, sin necesidad de citarse sólo a sí mismos. Los autores deben tomar conciencia de esta situación, que es de importancia vital para promover y hacer conocer la investigación en el ámbito de la FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA.

Por no estar nuestra Revista en el *Index Medicus*, el *factor impacto*, uno de los índices más valorados a la hora de evaluar la calidad de una publicación, dependería exclusivamente de la "autocitación" de la Revista de FAC, reconociendo que esta autocitación puede engañosamente sobrevalorar el impacto científico de una publicación[2].

A partir del Número 3 de la Revista de FAC del 2008 recuperamos la *versión full color* en la versión impresa de la misma, que ya disponíamos en la versión *online*.

Los *Suplementos* de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología, de periodicidad semestral, constituirán números monográficos sobre temas específicos, separados de la Revista, con editores invitados para cada suplemento, con una financiación especial, manteniendo la independencia del contenido científico de la fuente de financiación, y con revisores externos especializados en el tema de cada suplemento[3].

Héctor L. Luciardi
Editor Asociado a Cargo
Revista de FAC-2008

Bibliografía

1. La Revista de la Federación Argentina de Cardiología adhiere a la Declaración de Principios Eticos del Grupo HEART. Página del Editor. REV FED ARG CARDIOL 2008; 37: 267-269.
2. Alfonso F, Segovia J, Heras M, et al: Revista Española de Cardiología 2006. Actividad, difusión e impacto científico. Rev Esp Cardiol 2006; 59: 1329-1334.
3. Heras M, Bermejo J, Segovia J, et al: Revista Española de Cardiología. Suplementos. Nueva apuesta del Comité Editorial. Rev Esp Cardiol 2007; 61: 211-214.

*La **Revista de la Federación Argentina de Cardiología** expresa su reconocimiento al aporte y la predisposición de los **Evaluadores Externos** de la Revista:*

- Cerezo Gustavo (Buenos Aires)
- Córdoba Roque (Córdoba)
- Coviello Alfredo (Tucumán)
- Chiappe Miguel (Córdoba)
- Clementti Pablo (Jujuy)
- Lorenzatti Alberto (Córdoba)
- Lozada Alfredo (Buenos Aires)
- Mon Hugo (La Plata)
- Oseroff Oscar (Buenos Aires)
- Perna Eduardo (Corrientes)
- Scazziota Alejandra (Buenos Aires)
- Tapia Luis (Salta)
- Thierer Jorge (Buenos Aires)

La ciencia no es mera lógica formal: necesita el libre juego de la mente en un grado tan grande como el de cualquier otro arte creativo. Es un don que difícilmente puede ser enseñado, pero cuyo crecimiento puede ser estimulado y desarrollado en aquellos que ya lo poseen. MAX BORN

INDICE TEMATICO ACUMULATIVO (2004-2008)

• ATEROESCLEROSIS

LA CELULA MUSCULAR LISA ¿*PRIMA DONNA* EN LA ATEROESCLEROSIS? Pérsico L y col. *Vol 36 (1): 7, 2007.*

FORO PARA UN CONSENSO DE EXPERTOS. El paciente vulnerable. Parte I. Vilariño JO y col, en representación de los integrantes del Foro. *Vol 36 (1): 42, 2007.*

NUEVAS FRONTERAS EN LA VALORACION DEL RIESGO CARDIOMETABOLICO. Luciardi HL. *Vol 36 (2): 61, 2007.*

FORO PARA UN CONSENSO DE EXPERTOS. EL PACIENTE VULNERABLE. PARTE II. Vilariño JO y col, en representación de los integrantes del Foro. *Vol 36 (2): 108, 2007.*

FORO PARA UN CONSENSO DE EXPERTOS. EL PACIENTE VULNERABLE. PARTE III. Vilariño JO y col, en representación de los integrantes del Foro. *Vol 36 (3): 179, 2007.*

LA ARDUA COMPRENSION DE LA DEFINICION DE INFARTO DEL MIOCARDIO. Gurfinkel E. *Vol 37 (1): 21, 2008.*

ATEROESCLEROSIS Y ENFERMEDADES REUMATICAS. SOCIEDAD PELIGROSA O MALAS COMPAÑIAS. Vilariño J. *Vol 37 (4): 283, 2008.*

• ARRITMIAS CARDIACAS

ABLACION TRANSCATETER DE LA FIBRILACION AURICULAR MEDIANTE UN *APPROACH* ELECTROFISIOLOGICO. Lanzotti ME. *Vol 33 (1): 54, 2004.*

PREVALENCIA DE FIBRILACION AURICULAR PAROXISTICA ASINTOMATICA. Garguichevich JJ y col. *Vol 33 (2): 223, 2004.*

ALETEO AURICULAR. ESTADO ACTUAL. Pellizzón OA y col. *Vol 33 (2): 228, 2004.*

GENESIS DE LA FIBRILACION AURICULAR. POTENCIALES MECANISMOS INVOLUCRADOS. Gambarte AJ. *Vol 33 (3): 364, 2004.*

ALGORITMOS PARA EL ABORDAJE PRACTICO, DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICA DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS. PARTE I: ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES. Serra JL y col. *Vol 33 (3): 379, 2004.*

FIBRILACION AURICULAR Y MIOCARDIOPATIAS. Chambó ME y col. *Vol 33 (3): 385, 2004.*

ALGORITMOS PARA EL ABORDAJE PRACTICO, DIAGNOSTICO Y TERAPÉUTICA DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS. PARTE II: ARRITMIAS VENTRICULARES. Serra JL y col. *Vol 34 (1): 96, 2005.*

FIBRILACION AURICULAR Y EMBARAZO. Bagattin D y col. *Vol 34 (2): 259, 2005.*

FIBRILACION AURICULAR EN EL SINDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE. ESTADO ACTUAL. Carmona Puerta R y col. *Vol 34 (3): 387, 2005.*

TRATAMIENTO CON SOTALOL DE UNA TAQUICARDIA VENTRICULAR MONOMORFICA EN UN PACIENTE CON MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA Y ANEURISMA APICAL. Díaz Carballo E y col. *Vol 35 (2): 122, 2006.*

UN NUEVO DESAFIO PARA LOS INHIBIDORES DE LA ECA Y PARA LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II. LA PREVENCION DEL DESARROLLO DE FIBRILACION AURICULAR. Lanzotti ME. *Vol 35 (3): 144, 2006.*

ABLACION POR RADIOFRECUENCIA CON TECNICA ABREVIADA DE TAQUICARDIA VENTRICULAR IDIOPATICA DE TRACTO DE SALIDA DE VENTRICULO DERECHO. Femenía FJ y col. *Vol 35 (3): 181, 2006.*

FIBRILACION AURICULAR EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGIA DE REVASCULARIZACION MIOCARDICA. PREVALENCIA, FACTORES PREDISPONENTES Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO. Santa Cruz López CR y col. *Vol 36 (1): 22, 2007.*

¿EL TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA FIBRILACION AURICULAR COMO COMPLEMENTO DE LA CIRUGIA VALVULAR AORTICA PERMITE SUSPENDER LA ANTICOAGULACION DEFINITIVA? Vaccarino GN y col. *Vol 36 (2): 99, 2007.*

¿A QUE NIVEL SE ENCUENTRA EL BLOQUEO DE RAMA IZQUIERDA? Abello M y col. *Vol 36 (3): 175, 2007.*

NUEVAS TECNOLOGIAS PARA LA ABLACION POR CATETER DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS. EN QUE CONSISTEN Y CUALES SON SUS INDICACIONES. Pérez A y col. *Vol 36 (4): 202, 2007.*

LA PRESENCIA DE "MUESCA" EN LAS EXTRASISTOLES VENTRICULARES. ¿UN NUEVO MARCADOR DE RIESGO DE MUERTE ARRITMICA? Garguichevich JJ y col. *Vol 37 (1): 48, 2008.*

FALSA TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR. Pellegrino GMM y col. *Vol 37 (1): 58, 2008.*

PATRON ELECTROCARDIOGRAFICO TIPO BRUGADA LUEGO DE LA ADMINISTRACION ORAL DE PROPAFENONA PARA EL TRATAMIENTO DE PAROXISMOS DE FIBRILACION AURICULAR. Lanzotti ME y col. *Vol 37 (1): 61, 2008.*

SINDROME DE QT LARGO CONGENITO. DE LA GENETICA AL TRATAMIENTO. Pellizzón OA y col. *Vol 37 (2): 118, 2008.*

TAQUICARDIA POR REENTRADA NODAL: ABLACION POR RADIOFRECUENCIA UTILIZANDO UNA TECNICA SIMPLIFICADA. RESULTADOS Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO. Femenía FJ y col. *Vol 37 (2): 148, 2008.*

TORMENTA ARRITMICA EN PACIENTE CON MIOCARDIOPATIA CHAGASICA. MANEJO CLINICO Y ABLACION POR RADIOFRECUENCIA COMO ALTERNATIVA TERAPEUTICA. González SD y col. *Vol 37 (2): 163, 2008.*

ESTADO ACTUAL DE LA ABLACION CON RADIOFRECUENCIA. Pozzer DL. *Vol 37 (3): 185, 2008.*

MIL PROCEDIMIENTOS CONSECUTIVOS DE ABLACION. INDICACIONES, RESULTADOS, COMPLICACIONES Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO. Aguinaga L y col. *Vol 37 (3): 224, 2008.*

LA PSEUDO-PSEUDOFUSION ¿EXISTE? Ortega DF y col. *Vol 37 (3): 250, 2008.*

SINDROME DE PREEXCITACION: APROXIMACION SIMPLE EN LA PREVENCION DE MUERTE SUBITA. Femenía FJ y col. *Vol 37 (3): 253, 2008.*

SINDROME DE QT LARGO, EMBARAZO Y TERAPIA CON CARDIODESFIBRILADOR IMPLANTABLE. Vergara C y col. *Vol 37 (4): 345, 2008.*

• CARDIOLOGIA EXPERIMENTAL

NUEVOS RECURSOS PARA LA INVESTIGACION EN EL AREA DE LA CARDIOLOGIA: TECNICAS NUMERICO-MATEMATICAS APLICADAS AL DISEÑO Y DESARROLLO DE DISPOSITIVOS DE USO CARDIOVASCULAR. Suárez Guerrero G y col. *Vol 34 (3): 350, 2005.*

• CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA

ALGUNAS CONTROVERSIAS SOBRE TROMBOSIS EN CARDIOLOGIA CLINICA Y EN CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA. Casey M. *Vol 33 (1): 86, 2004.*

REGISTRO ROSARINO DE HEMODINAMIA Y CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA. AÑO 2004. INFORME OFICIAL DE LA SOCIEDAD DE CARDIOLOGIA DE ROSARIO. ARGENTINA. Kirschmann D y col. *Vol 35 (1): 31, 2006.*

TROMBOSIS TARDIA DEL *STENT*. Vetcher D. *Vol 36 (1): 1, 2007.*

• CARDIOLOGIA MOLECULAR

GENETICA Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. Danoviz ME y col. *Vol 35 (1): 9, 2006.*

SINDROME DE QT LARGO CONGENITO. DE LA GENETICA AL TRATAMIENTO. Pellizzón OA y col. *Vol 37 (2): 118, 2008.*

• CARDIOLOGIA NUCLEAR

COMPORTAMIENTO DE LA FUNCION VENTRICULAR IZQUIERDA EN LOS ESTUDIOS SPECT GATILLADOS CON MIBI-TC99M EN PACIENTES CON ISQUEMIA INDUCIBLE. Camilletti JA y col. *Vol 34 (1): 75, 2005.*

IMAGENES CON RADIONUCLEIDOS EN LA UNIDAD DE DOLOR TORACICO. Castro R. *Vol 34 (Supl 1): 94, 2005.*

ESTRATIFICACION DEL RIESGO EN PACIENTES POSTANGIOPLASTIA CON ESTUDIOS DE PERFUSION MIOCARDICA SPECT. Camilletti JA y col. *Vol 36 (4): 214, 2007.*

• CARDIOLOGIA PEDIATRICA

SINDROME DE MUERTE SUBITA DEL LACTANTE. Pérsico L y col. *Vol 33 (3): 341, 2004.*

EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON TETRALOGIA DE FALLOT. HOSPITAL DEL NIÑO JESUS DE SAN MIGUEL DE TUCUMAN. Berman SG y col. *Vol 36 (3): 162, 2007.*

TRANSPOSICION DE GRANDES ARTERIAS CON ARTERIA CORONARIA IZQUIERDA NACIENDO PARACOMISURAL ALTA CON RECORRIDO INTRAMURAL. CONSIDERACIONES ANATOMICAS, QUIRURGICAS Y EVOLUTIVAS. De Rossi R y col. *Vol 36 (4): 233, 2007.*

• CARDIOPATIAS CONGENITAS

CIERRE DE COMUNICACION INTERAURICULAR CON DISPOSITIVO AMPLATZER. Cangiano C y col. *Vol 33 (2): 250, 2004.*

COR TRIATRIATUM EN PACIENTES ADULTOS. Como Birche JH y col. *Vol 33 (3): 376, 2004.*

UTILIDAD DE LA CARDIORRESONANCIA MAGNETICA PARA EL DIAGNOSTICO DEL DRENAJE VENOSO PULMONAR ANOMALO PARCIAL. Kociubinski P y col. *Vol 35 (1): 53, 2006.*

NACIMIENTO ANOMALO DE LA CORONARIA IZQUIERDA DEL TRONCO DE LA ARTERIA PULMONAR. Dugoni A y col. *Vol 35 (4): 238, 2006.*

VENTRICULO DERECHO CON DOBLE CAMARA EN EL PACIENTE ADULTO. PRESENTACION DE UN CASO CLINICO. Marelli RD y col. *Vol 35 (4): 243, 2006.*

SEUDOANEURISMA COMO COMPLICACION TARDIA DE CIRUGIA DE BLALOCK-TAUSSIG. Robredo A. *Vol 37 (1): 70, 2008.*

DOBLE ORIFICIO VALVULAR MITRAL. Robredo A y col. *Vol 37 (4): 352, 2008.*

• CIENCIAS BASICAS

LA CELULA MUSCULAR LISA ¿*PRIMA DONNA* EN LA ATEROESCLEROSIS? Pérsico L y col. *Vol 36 (1): 7, 2007.*

EL PRETRATAMIENTO CON RIBOSA MEJORA LA FUNCION VENTRICULAR Y REDUCE EL TAMAÑO DEL INFARTO EN RATAS. González GE y col. *Vol 36 (2): 87, 2007.*

ANALISIS ECOCARDIOGRAFICO DE LOS EFECTOS DE LA INHIBICION DEL INTERCAMBIADOR SODIO-HIDROGENO SOBRE LA MASA Y FUNCION SISTOLICA DEL VENTRICULO IZQUIERDO EN RATAS. Escudero EM y col. *Vol 36 (4): 207, 2007.*

EFECTOS DE LA HIPOXIA EN LA INTERACCION BAROQUIMIORREFLEJA. Guerri Guttenberg RA y col. *Vol 37 (2): 130, 2008.*

• CIRUGIA CARDIACA. ASPECTOS GENERALES

DESARROLLO DE UN MODELO PROBABILISTICO PARA REDUCIR LOS COSTES DE LA CIRUGIA CARDIACA. Borracci RA y col. *Vol 33 (1): 77, 2004.*

RESONANCIA MAGNETICA CARDIACA EN UN PACIENTE CON CIRUGIA DE RECONSTRUCCION VENTRICULAR. Acosta A y col. *Vol 34 (3): 403, 2005.*

FIBRILACION AURICULAR EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGIA DE REVASCULARIZACION MIOCARDICA. PREVALENCIA, FACTORES PREDISPONENTES Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO. Santa Cruz López CR y col. *Vol 36 (1): 22, 2007.*

CIRUGIA DEL ANEURISMA DEL SENO DE VALSALVA. Serrano EA y col. *Vol 36 (1): 36, 2007.*

EFECTIVIDAD CLINICA DE LA CIRUGIA CORONARIA SIN CIRCULACION EXTRACORPOREA PARA DISMINUIR LA MORBIMORTALIDAD POSTOPERATORIA INMEDIATA. Borracci RA y col. *Vol 36 (2): 70, 2007.*

TRAUMATISMO CERRADO DEL TRONCO ARTERIAL INNOMINADO, VARIEDAD ANATOMICA TIPO BOVINA. TRATAMIENTO DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA. Bustamante N y col. *Vol 36 (2): 94, 2007.*

¿EL TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA FIBRILACION AURICULAR COMO COMPLEMENTO DE LA CIRUGIA VALVULAR AORTICA PERMITE SUSPENDER LA ANTICOAGULACION DEFINITIVA? Vaccarino GN y col. *Vol 36 (2): 99, 2007.*

TRANSPOSICION DE GRANDES ARTERIAS CON ARTERIA CORONARIA IZQUIERDA NACIENDO PARACOMISURAL ALTA CON RECORRIDO INTRAMURAL. CONSIDERACIONES ANATOMICAS, QUIRURGICAS Y EVOLUTIVAS. De Rossi R y col. *Vol 36 (4): 233, 2007.*

CIRUGIA CORONARIA CON PUENTES ARTERIALES MULTIPLES EN PACIENTES CON DIABETES *MELLITUS*. EVOLUCION INTRAHOSPITALARIA Y PREDICTORES DE MORBIMORTALIDAD. Vaccarino GN y col. *Vol 37 (2): 136, 2008.*

CIRUGIA DE REPARACION DE VALVULA MITRAL. Bichara V y col. *Vol 37 (3): 245, 2008.*

• CIRUGIA DE LAS VALVULOPATIAS

REOPERACION PARA REEMPLAZO VALVULAR MITRAL EN UN NIÑO TESTIGO DE JEHOVA: REALIDAD DE LA CIRUGÍA CARDÍACA PEDIATRICA SIN SANGRE. De Rossi RL y col. *Vol 34 (3): 407, 2005.*

• CORAZON Y ENFERMEDAD SISTEMICA

HIPOTIROIDISMO Y EL SISTEMA CARDIOVASCULAR. Brenta G. *Vol 35 (3): 164, 2006.*

MORIR DE PENA. UN ENFOQUE INTEGRATIVO. Heredia G. *Vol 36 (4): 197, 2007.*

EVALUACION, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS COGNITIVOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR. RECOMENDACIONES PARA LA PRACTICA CLINICA 2007. Vicario A y col. *Vol 36 (Supl 3): 2007.*

• DROGAS ANTIARRITMICAS

REVERSION DE FIBRILACION AURICULAR PAROXISTICA CON AMIODARONA DESPUES DE UNA REVASCULARIZACION MIOCARDICA QUIRURGICA SIN BOMBA. Moreno-Martínez FL y col. *Vol 34 (1): 118, 2005.*

FIBROSIS PULMONAR POR AMIODARONA. A PROPOSITO

DE UN CASO. Díaz Mantoani M y col. *Vol 34 (2): 265, 2005.*
TRATAMIENTO CON SOTALOL DE UNA TAQUICARDIA VENTRICULAR MONOMORFICA EN UN PACIENTE CON MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA Y ANEURISMA APICAL. Díaz Carballo E y col. *Vol 35 (2): 122, 2006.*

• ECOCARDIOGRAFIA Y ULTRASONOGRAFIA
ULTRASONIDO DOPPLER RENAL: VIGENCIA Y NUEVOS HORIZONTES. Chaín S y col. *Vol 33 (1): 49, 2004.*
ANALISIS DE LA UTILIDAD DEL ECO ESTRÉS EN MUJERES CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD CORONARIA. Leonardi C y col. *Vol 34 (3): 381, 2005.*
DIRETRIZ SOBRE DOR TORACICA. PAPEL DA ECOCARDIOGRAFIA. de Azevedo Caldas M y col. *Vol 34 (Supl 1): 86, 2005.*
INDICE OBTENIDO POR ECO DOPPLER DE LA VALORACION DE LA FUNCION GLOBAL DEL VENTRICULO IZQUIERDO: IMPLICANCIAS PRONOSTICAS EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. Rossini NE y col. *Vol 35 (2): 101, 2006.*
EVOLUCION DE LA ESTENOSIS VALVULAR AORTICA LEVE. ESTUDIO ECOCARDIOGRAFICO. Morell FJ y col. *Vol 36 (1): 28, 2007.*
TUMORACION INTRACARDIACA MOVIL. Larronde E y col. *Vol 36 (1): 41, 2007.*
ANEURISMA CONGENITO DE LA OREJUELA IZQUIERDA CON COMPRESION DEL TRACTO DE SALIDA DEL VENTRICULO DERECHO. Pereiro G y col. *Vol 36 (2): 106, 2007.*
ROL ACTUAL DEL ULTRASONIDO DOPPLER RENAL EN LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL, RENAL Y RENOVASCULAR. Chaín S y col. *Vol 36 (3): 136, 2007.*
ANALISIS ECOCARDIOGRAFICO DE LOS EFECTOS DE LA INHIBICION DEL INTERCAMBIADOR SODIO-HIDROGENO SOBRE LA MASA Y FUNCION SISTOLICA DEL VENTRICULO IZQUIERDO EN RATAS. Escudero EM y col. *Vol 36 (4): 207, 2007.*
FORO LATINOAMERICANO DE EXPERTOS EN ECOCARDIOGRAFIA DE CONTRASTE. GUIAS Y RECOMENDACIONES PARA EL USO DE ECOCARDIOGRAFIA DE CONTRASTE. Ronderos RE y col. *Vol 36 (Supl 1): 2007.*
COMUNICACION INTERVENTRICULAR POSTINFARTO. UTILIDAD DE LA ECOCARDIOGRAFIA 3D. Vaccarino G y col. *Vol 37 (1): 81, 2008.*
EL ULTRASONIDO DOPPLER EN ESTENOSIS DE LAS ARTERIAS RENALES: IMPACTO DIAGNOSTICO DEL EMPLEO DE LA ARMONICA TISULAR Y DEL INDICE RENAL-RENAL. Chaín S y col. *Vol 37 (4): 327, 2008.*

• ELECTROESTIMULACION
RUNAWAY PACEMAKER: UNA FALLA DE MARCAPASOS POTENCIALMENTE LETAL. Chambó ME y col. *Vol 33 (1): 132, 2004.*
TROMBOSIS DEL SENO CORONARIO SECUNDARIA A COLOCACION DE CATETER ELECTRODO PARA RESINCRONIZACION VENTRICULAR. Barja L y col. *Vol 34 (2): 276, 2005.*
INFECCION DE ELECTRODO ENDOCAVITARIO DE MARCAPASOS DEFINITIVO. Sans S. *Vol 35 (2): 134, 2006.*
IMPLANTE DE RESINCRONIZADOR CARDIACO EN UN PACIENTE CON VENA CAVA SUPERIOR IZQUIERDA PERSISTENTE. Femenía F. y col. *Vol 37 (4): 350, 2008.*

• ELECTROFISIOLOGIA
ABLACION TRANSCATETER DE LA FIBRILACION AURICULAR MEDIANTE UN *APPROACH* ELECTROFISIOLOGICO. Lanzotti ME. *Vol 33 (1): 54, 2004.*
CIERRE PERVENTRICULAR DE COMUNICACION INTERVENTRICULAR MUSCULAR CON RECONSTRUCCION DEL TRONCO DE ARTERIA PULMONAR. LA NUEVA ERA DE PROCEDIMIENTOS HIBRIDOS. De Rossi R y col. *Vol 36 (3): 171, 2007.*
ESTADO ACTUAL DE LA ABLACION CON RADIOFRECUENCIA. Pozzer DL. *Vol 37 (3): 185, 2008.*

• ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR
CONTINUACION DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN LA HEMORRAGIA CEREBRAL: ENTRE LA ESPADA Y LA PARED. Estol CJ. *Vol 33 (1): 96, 2004.*
TRATAMIENTO CON ALTEPLASA EN INFARTO CEREBRAL EN LA UNIDAD DE *STROKE* (REGISTRO TAICUS). Clementti P y col. *Vol 37 (1): 96, 2008.*

• ENFERMEDAD CORONARIA
DIAGNOSTICO NO INVASIVO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA MEDIANTE EL EMPLEO DEL DOPPLER DE TEJIDOS. Galache Osuna JG y col. *Vol 33 (1): 72, 2004.*
SINUSOIDES Y FISTULAS CORONARIAS A CAVIDAD VENTRICULAR IZQUIERDA. PRESENTACION DE UN CASO CLINICO. Vicario J y col. *Vol 33 (2): 236, 2004.*
DISECCION CORONARIA ESPONTANEA. Bustamante NO y col. *Vol 33 (3): 331, 2004.*
MARCADORES SERICOS EN LOS SINDROMES CORONARIOS AGUDOS. Zapata GO. *Vol 33 (3): 345, 2004.*
MEDULA OSEA AUTOLOGA VIA SENO CORONARIO Y ANGIOGENESIS EN PACIENTES CON ANGINA CRONICA ESTABLE. FASE I. Vicario JH y col. *Vol 33 (3): 357, 2004.*
GUIAS PARA EL DESARROLLO DE UNIDADES DE DOLOR TORACICO. LOS CARDIOLOGOS Y LOS MEDICOS DE GUARDIA DEBEN UNIRSE PARA ENFRENTAR UN NUEVO DESAFIO: DESARROLLAR LAS UNIDADES DE DOLOR TORACICO EN LA ARGENTINA. Ramos HR. *Vol 34 (1): 125, 2005.*
RACIONALIDAD PARA EL DESARROLLO DE UNIDADES DE DOLOR TORACICO. PROCESO DE ACREDITACION. McCord J. *Vol 34 (Supl 1): 10, 2005.*
RELACION DEL GOBIERNO ARGENTINO CON EL PROGRESO EN EL CUIDADO DEL ATAQUE CARDIACO. Bahr R. *Vol 34 (Supl 1): 13, 2005.*
DISEÑO Y ORGANIZACION DE LAS UNIDADES DE OBSERVACION COMO UNIDADES DE DOLOR TORACICO. Graff L. *Vol 34 (Supl 1): 16, 2005.*
DESARROLLO DE UNIDADES DE DOLOR TORACICO EN EL REINO UNIDO. Goodacre S. *Vol 34 (Supl 1): 18, 2005.*
ENFERMEDAD CORONARIA EN LA ARGENTINA: EL PUEBLO DEBE SABER DE QUE SE TRATA. Serra CMJ. *Vol 34 (Supl 1): 22, 2005.*
MANEJO DEL PACIENTE CON DOLOR TORACICO EN LA ESCENA PREHOSPITALARIA. Ramos HR y col. *Vol 34 (Supl 1): 24, 2005.*
DISEÑO Y FUNCIONAMIENTO DE LA UNIDAD DE DOLOR TORACICO. Ramos HR y col. *Vol 34 (Supl 1): 28, 2005.*
TRIAGE DE PACIENTES CON DOLOR TORACICO. PAPEL DE LA ENFERMERA EN LA CATEGORIZACION INICIAL. SISTEMAS DE *TRIAGE*. Ramos HR y col. *Vol 34 (Supl 1): 38, 2005.*
EVALUACION CLINICA Y PAPEL DEL ECG EN EL PACIENTE CON DOLOR TORACICO. Castellanos R y col. *Vol 34 (Supl 1): 44, 2005.*
MONITOREO CONTINUO DEL SEGMENTO ST EN LAS UNIDADES DE DOLOR TORACICO. RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA. Krucoff MW y col. *Vol 34 (Supl 1): 49, 2005.*
LOS MARCADORES BIOQUIMICOS EN LA EVALUACION DE PACIENTES EN LA UNIDAD DE DOLOR TORACICO. Perna ER y col. *Vol 34 (Supl 1): 60, 2005.*
PEPTIDOS NATRIURETICOS EN LOS SINDROMES CORONARIOS AGUDOS. Ramos HR. *Vol 34 (Supl 1): 71, 2005.*
LA PRUEBA DE ESFUERZO EN LA UNIDAD DE DOLOR TORACICO. Peidro R. *Vol 34 (Supl 1): 79, 2005.*
LA RX DE TORAX EN LA UNIDAD DE DOLOR TORACICO.

Merbilháa R. *Vol 34 (Supl 1): 82, 2005.*
DIRETRIZ SOBRE DOR TORACICA. PAPEL DA ECOCARDIOGRAFIA. de Azevedo Caldas M y col. *Vol 34 (Supl 1): 86, 2005.*
IMAGENES CON RADIONUCLEIDOS EN LA UNIDAD DE DOLOR TORACICO. Castro R. *Vol 34 (Supl 1): 94, 2005.*
RESONANCIA MAGNETICA CARDIOVASCULAR EN LA UNIDAD DE DOLOR TORACICO. Obregón R. *Vol 34 (Supl 1): 97, 2005.*
FISIOPATOLOGIA: UN APORTE PARA EL RECONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA EN LA MUJER. Serra CMJ y col. *Vol 35 (2): 92, 2006.*
INDICE OBTENIDO POR ECO DOPPLER DE LA VALORACION DE LA FUNCION GLOBAL DEL VENTRICULO IZQUIERDO: IMPLICANCIAS PRONOSTICAS EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. Rossini NE y col. *Vol 35 (2): 101, 2006.*
RELACION ENTRE ENFERMEDAD CAROTIDEA Y ENFERMEDAD CORONARIA. PAPEL DEL CARDIOLOGO. Alvarez MJ y col. *Vol 35 (2): 117, 2006.*
REGISTRO NACIONAL DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA. ETAPA III. Zapata G y col. *Vol 35 (2): 131, 2006.*
UNIDADES DE DOLOR PRECORDIAL EN ARGENTINA: ¿UNA REALIDAD EN CIERNES? Macin SM y col. *Vol 35 (3): 141, 2006.*
ENCUESTA NACIONAL DE MANEJO DEL DOLOR TORACICO. Ramos HR y col. *Vol 35 (3): 157, 2006.*
ROTURA DE ANEURISMA DEL SENO DE VALSALVA CORONARIANO DERECHO. A PROPOSITO DE UN CASO. Marciani GV y col. *Vol 35 (3): 186, 2006.*
¿A QUE DEBERIAMOS LLAMAR DOLOR TORACICO? NO ES SOLO UNA CUESTION SEMANTICA. Hugo Ramos. *Vol 35 (4): 203, 2006.*
NACIMIENTO ANOMALO DE LA CORONARIA IZQUIERDA DEL TRONCO DE LA ARTERIA PULMONAR. Dugoni A y col. *Vol 35 (4): 238, 2006.*
PRUEBA DE ESFUERZO PARA PACIENTES DE BAJO RIESGO EN UNIDADES DE DOLOR TORACICO. Amsterdam EA y col. Vol *36 (1): 15, 2007.*
EL PRETRATAMIENTO CON RIBOSA MEJORA LA FUNCION VENTRICULAR Y REDUCE EL TAMAÑO DEL INFARTO EN RATAS. González GE y col. *Vol 36 (2): 87, 2007.*
CARDIOPATIA ISQUEMICA, INSUFICIENCIA CARDIACA, MUERTE SUBITA. UN RAZONAMIENTO INTEGRADO. Castellanos R y col. *Vol 36 (3): 125, 2007.*
ANGIOPLASTIA PRIMARIA EN PACIENTE CON ARTERIA CORONARIA UNICA Y SINDROME CORONARIO AGUDO. Pessah G y col. *Vol 36 (4): 230, 2007.*
DETECCION Y CARACTERIZACION DE UNA PLACA VULNERABLE CON TOMOGRAFIA MULTICORTE DE 64 DETECTORES. ANALISIS SUBMILIMETRICO. Rubio MC y col. *Vol 37 (1): 73, 2008.*
PUENTE MIOCARDICO: ¿INOCUO O DAÑINO? Pollice A y col. *Vol 37 (1): 83, 2008.*
TRATAMIENTO DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. ANALISIS DE LA EVIDENCIA DE LAS DOS ULTIMAS DECADAS. REGISTROS DE FAC Y SAC. Zapata G. *Vol 37 (2): 91, 2008.*
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO: FACTORES RELACIONADOS CON LA FALTA DE RESOLUCION DEL SEGMENTO ST LUEGO DE UNA ANGIOPLASTIA PRIMARIA ANGIOGRAFICAMENTE EXITOSA. Farah MA y col. *Vol 37 (2): 154, 2008.*
DISECCION CORONARIA ESPONTANEA DE LA ARTERIA CORONARIA CIRCUNFLEJA. TRATAMIENTO MEDICO CONSERVADOR EN UN CASO. Corbella FD y col. *Vol 37 (3): 258, 2008.*

• ENFERMEDAD DE CHAGAS. ASPECTOS GENERALES

LA ENFERMEDAD OLVIDADA: CHAGAS. Mitelman JE y col. *Vol 34 (1): 52, 2005.*
CHAGAS Y SOCIEDAD. LA ATENCION DE LA ENFERMEDAD. RED ARGENTINA DE CHAGAS. Mitelman J y col. *Vol 35 (2): 83, 2006.*
PREVALENCIA DE CARDIOPATIA EN PACIENTES CON SEROLOGIA POSITIVA PARA ENFERMEDAD DE CHAGAS. Gabrielli OA y col. *Vol 35 (4): 217, 2006.*
MIGRACION ABORIGEN Y URBANIZACION DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS. Beloscar J y col. *Vol 36 (2): 80, 2007.*
ENFERMEDAD DE CHAGAS: ACCION CONJUNTA EN ZONA ENDEMICA. Ramos K y col. *Vol 37 (2): 159, 2008.*

• ENFERMEDADES DEL ENDOCARDIO

ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR *STREPTOCOCCUS BORIS* ASOCIADA A NEOPLASIA INTESTINAL: PRESENTACION DE CUATRO CASOS Y REVISION BIBLIOGRAFICA. Cremona AR y col. *Vol 33 (2): 240, 2004.*
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA DE LA VALVULA MITRAL EN UN NIÑO DE 10 MESES DE EDAD. García Manzano PR y col. *Vol 37 (2): 169, 2008.*

• ENFERMEDADES DEL MIOCARDIO

FIBRILACION AURICULAR Y MIOCARDIOPATIAS. Chambó ME y col. *Vol 33 (3): 385, 2004.*
REMIDA II. REGISTRO DE MIOCARDIOPATIA DILATADA EN ARGENTINA. SEGUIMIENTO DE 287 PACIENTES. Lastiri H y col. *Vol 34 (3): 366, 2005.*
NO COMPACTACION AISLADA DEL MIOCARDIO VENTRICULAR. PRESENTACION DE DOS CASOS CLINICOS. Dallo M y col. *Vol 35 (1): 45, 2006.*
MIOCARDIOPATIA RESTRICTIVA. AMILOIDOSIS. ALGORITMO DIAGNOSTICO. Masuda I y col. *Vol 35 (2): 88, 2006.*
TRATAMIENTO CON SOTALOL DE UNA TAQUICARDIA VENTRICULAR MONOMORFICA EN UN PACIENTE CON MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA Y ANEURISMA APICAL. Díaz Carballo E y col. *Vol 35 (2): 122, 2006.*
MIOCARDIOPATIA PERIPARTO. Chacón C y col. *Vol 35 (2): 126, 2006.*
FENOMENO DE NO REFLUJO EN UN CASO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON REPERFUSION ESPONTANEA. Magariños EE y col. *Vol 36 (1): 38, 2007.*
ANGIORRESONANCIA MAGNETICA CARDIACA EN EL DIAGNOSTICO DE MIOCARDIOPATIA ARRITMOGENICA DEL VENTRICULO DERECHO. Femenía FJ y col. *Vol 37 (2): 174, 2008.*

• ENFERMEDADES DEL PERICARDIO

PSEUDO MASA AURICULAR IZQUIERDA POR DERRAME PERICARDICO SEVERO. Graziano A y col. *Vol 35 (3): 189, 2006.*

• ENFERMEDADES DE LA AORTA Y LOS VASOS PERIFERICOS

LA VELOCIDAD DE LA ONDA DE PULSO EN LA EVALUACION VASCULAR DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL. Galli CN y col. *Vol 33 (2): 212, 2004.*
DISECCION DE AORTA TORACICA. IMAGENES CON TAC HELICOIDAL. Marangoni AE. *Vol 34 (1): 124, 2005.*
ATEROESCLEROSIS, ENFERMEDAD VASCULAR CAROTIDEA Y *STROKE*. PAPEL DEL CARDIOLOGO. Paolantonio D. *Vol 34 (2): 191, 2005.*
TRATAMIENTO MINIINVASIVO DE LA DISECCION AGUDA Y CRONICA DE LA AORTA DESCENDENTE. Schamun CM y col: *Vol 34 (2): 202, 2005.*
ACTIVIDADES DE UN SERVICIO DE MEDICINA VASCULAR EN UNA INSTITUCION MEDICA. Ciancaglini C. *Vol 34 (2): 249, 2005.*

LA ENFERMEDAD VASCULAR PERIFERICA COMO "EPIDEMIA" Y EL ROL DEL CARDIOLOGO EN SU PREVENCION, DETECCION Y MANEJO. Ciancaglini C. *Vol 34 (2): 255, 2005.*
FISTULA AORTOPULMONAR LUEGO DE 15 AÑOS DE REPARACION DE COARTACION DE AORTA. Bustamante NO y col. *Vol 34 (2): 270, 2005.*
EL ESPESOR INTIMA-MEDIA CAROTIDEO, UN MARCADOR DE ATEROESCLEROSIS SUBCLINICA Y RIESGO CARDIOVASCULAR. IMPORTANCIA DE SU VALORACION Y DIFICULTADES EN SU INTERPRETACION. Chaín S y col. *Vol 34 (3): 392, 2005.*
RELACION ENTRE ENFERMEDAD CAROTIDEA Y ENFERMEDAD CORONARIA. PAPEL DEL CARDIOLOGO. Alvarez MJ y col. *Vol 35 (2): 117, 2006.*
LA CELULA MUSCULAR LISA ¿*PRIMA DONNA* EN LA ATEROESCLEROSIS? Pérsico L y col. *Vol 36 (1): 7, 2007.*
AORTITIS LUETICA. Correa Zalazar CL y col. *Vol 36 (3): 176, 2007.*
TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DE LA DISECCION CAROTIDEA TRAUMATICA. Martínez Riera L y col. *Vol 36 (4): 226, 2007.*
EVALUACION, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS COGNITIVOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR. RECOMENDACIONES PARA LA PRACTICA CLINICA 2007. Vicario A y col. *Vol 36 (Supl 3): 2007.*
ANGIOGENESIS EN ARTERIOPATIA PERIFERICA SEVERA CON LA ADMINISTRACION INTRAARTERIAL DE MEDULA OSEA AUTOLOGA NO FRACCIONADA. Vicario J y col. *Vol 37 (4): 301, 2008.*

• ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA

EMBOLIA PULMONAR EN PACIENTE CON TROMBO MOVIL EN AURICULA DERECHA. Bas G y col. *Vol 33 (3): 390, 2004.*
IMPLANTES DE FILTROS PERMANENTES EN VENA CAVA INFERIOR. EVOLUCION Y SEGUIMIENTO. Herrera RN y col. *Vol 34 (2): 221, 2005.*
EMBOLISMO PARADOJICO COINCIDENTE CON TROMBOEMBOLISMO PULMONAR. Baquer M y col. *Vol 35 (1): 50, 2006.*
PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO. VIEJOS ASPECTOS Y NUEVOS DILEMAS. Herrera RN. *Vol 37 (1): 3, 2008.*
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR TROMBOTICA. REPLANTEO DEL RIESGO-BENEFICIO. Altman R y col. *Vol 37 (1): 11, 2008.*
CONTROL DE CALIDAD EN PREVENCION DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y SOBRE LAS ESTRATEGIAS PARA CORREGIR LAS OMISIONES (PRETEV). Becker CA y col. *Vol 37 (1): 27, 2008.*
LA DISFUNCION Y FALLA DEL VENTRICULO DERECHO EN LA TROMBOEMBOLIA PULMONAR AGUDA MASIVA. EL INTERVENCIONISMO COMO UNA ALTERNATIVA VIABLE EN CASOS SELECCIONADOS. Sandoval J y col. *Vol 37 (3): 210, 2008.*
HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA. COMPLICACION INFRECUENTE DE LA ANTICOAGULACION ORAL. Herrera RN y col. *Vol 37 (3): 262, 2008.*
¿EXISTEN VINCULOS ENTRE EL TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y LA ATEROTROMBOSIS? Herrera RN. *Vol 37 (4): 295, 2008.*

• ENFERMEDAD VALVULAR

VALVULOPLASTIA AORTICA POR CATETERISMO: 17 AÑOS DE EXPERIENCIA. Ittig A y col. *Vol 34 (3): 373, 2005.*
INSUFICIENCIA MITRAL ISQUEMICA CRONICA. Prado A y col. *Vol 35 (3): 176, 2006.*
ESTENOSIS AORTICA SEVERA CON FUNCION SISTOLICA DETERIORADA Y BAJO GRADIENTE TRANSVALVULAR: VARIABLES PERIOPERATORIAS ASOCIADAS CON MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA. Parra Moreno JS y col. *Vol 37 (2): 142, 2008.*

• EPIDEMIOLOGIA, PREVENCION Y REHABILITACION

LA OBESIDAD HOY. DEVELANDO CIERTOS ENIGMAS, REVELANDO OTROS. Braguinsky J. *Vol 33 (1): 102, 2004.*
PRIMER CONSENSO DE DEFINICIONES EN RECUPERACION CARDIOVASCULAR. Bonaccorsi H y Grupo de Trabajo. *Vol 33 (1): 119, 2004.*
EL CARDIOLOGO FRENTE AL NUEVO DESAFIO DE LAS PROXIMAS DECADAS: LAS ALTERACIONES METABOLICAS. Biasin E. *Vol 33 (2): 194, 2004.*
EVOLUCION CONCEPTUAL DEL SINDROME METABOLICO. Lúquez H. *Vol 33 (3): 321, 2004.*
LOS ANTAGONISTAS CALCICOS Y LA PREVENCION CARDIOVASCULAR. Bendersky M. *Vol 34 (1): 55, 2005.*
SINDROME METABOLICO: PREVALENCIA EN DOS COMUNIDADES DE CORDOBA, ARGENTINA, DE ACUERDO CON DEFINICIONES ATP-III Y OMS. Lúquez H y col. *Vol 34 (1): 80, 2005.*
SINDROME METABOLICO: LAS DEFINICIONES ACTUALES Y LA REALIDAD ARGENTINA. Lúquez HA. *Vol 34 (2): 195, 2005.*
FACTORES SOCIOECONOMICOS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR. A PROPOSITO DE LA CONFECCION DE GUIAS DE PREVENCION. Colominas MG. *Vol 34 (2): 235, 2005.*
EVALUACION DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN MUJERES DE LA TERCERA EDAD. Nigro MB y col. *Vol 34 (3): 358, 2005.*
PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACION GENERAL. Zosi M y col. *Vol 35 (1): 21, 2006.*
PREVENCION SECUNDARIA: ¿HASTA CUANDO AGREGAR DROGAS? Piskorz D. *Vol 35 (1): 37, 2006.*
OBESIDAD EN PACIENTES HIPERTENSOS AÑOSOS DEL OESTE BONAERENSE. Pasca AJ y col. *Vol 35 (4): 208, 2006.*
FORO PARA UN CONSENSO DE EXPERTOS. EL PACIENTE VULNERABLE. PARTE I. Vilariño JO y col, en representación de los integrantes del Foro. *Vol 36 (1): 42, 2007.*
FORO PARA UN CONSENSO DE EXPERTOS. EL PACIENTE VULNERABLE. PARTE II. Vilariño JO y col, en representación de los integrantes del Foro. *Vol 36 (2): 108, 2007.*
FORO PARA UN CONSENSO DE EXPERTOS. EL PACIENTE VULNERABLE. PARTE III. Vilariño JO y col, en representación de los integrantes del Foro. *Vol 36 (3): 179, 2007.*
COLESTEROL HDL Y SU PAPEL EN LA ATEROESCLEROSIS: ¿*UNDE VENIS, QUO VADIS*? García Santos-Gallego C y col. *Vol 37 (2): 94, 2008.*
FACTORES DE RIESGO ATEROGENICO EN EMPLEADOS PUBLICOS HOSPITALARIOS. Pedrozo WR y col. *Vol 37 (3): 230, 2008.*
PROGRAMA *HEART CARE NETWORK* ARGENTINA. PRIMER PROGRAMA DE PREVENCION SECUNDARIA EN LA REPUBLICA ARGENTINA. Pasca AJ y col. *Vol 37 (4): 318, 2008.*

• FARMACOLOGIA

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES CANABINOIDES. ¿UNA ALTERNATIVA NO SOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD? Calabria F y col. *Vol 36 (3): 130, 2007.*
USO RACIONAL DE LOS FARMACOS INOTROPICOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA DESCOMPENSADA Y COMO SOSTEN VITAL HACIA EL TRASPLANTE CARDIACO. Klin P y col. *Vol 37 (2): 106, 2008.*
IMPLICACIONES CLINICAS DE LA RESISTENCIA Y/O VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ASPIRINA Y CLOPIDOGREL. De Miguel A y col. *Vol 37 (3): 188, 2008.*

• FISIOLOGIA CARDIOVASCULAR

LA TECNICA DE ANALISIS DE ONDA DE PULSO EN LA DETERMINACION DEL RIESGO CARDIOVASCULAR. Clara FM y col. *Vol 34 (2): 213, 2005.*

REMODELAMIENTO VENTRICULAR IZQUIERDO EN EL ATLETA; INFLUENCIA DE DIFERENTES ACTIVIDADES DEPORTIVAS. Escudero EM y col. *Vol 35 (3): 150, 2006.*

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES CANABINOIDES. ¿UNA ALTERNATIVA NO SOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD? Calabria F y col. *Vol 36 (3): 130, 2007.*

• HEMODINAMIA

FENOMENO DE NO REFLUJO EN UN CASO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON REPERFUSION ESPONTANEA. Magariños EE y col. Vol 36 (1): 38, 2007.

ANGIOPLASTIA PRIMARIA EN PACIENTE CON ARTERIA CORONARIA UNICA Y SINDROME CORONARIO AGUDO. Pessah G y col. *Vol 36 (4): 230, 2007.*

TROMBOSIS MUY TARDIA EN *STENT* METALICO: INUSUAL TIEMPO DE PRESENTACION Y APORTE DE LA ECOGRAFIA INTRAVASCULAR. Kozak F y col. *Vol 37 (4): 341, 2008.*

• HERENCIA GENETICA

EXPRESION FENOTIPICA DEL SINDROME DE MARFAN. SEGUIMIENTO DE TRES GENERACIONES SUCESIVAS. Herrera RN y col. *Vol 33 (1): 66, 2004.*

• HIPERTENSION ARTERIAL

ESTUDIO NACIONAL SOBRE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO (ENSAT). Ingaramo RA y col. *Vol 34 (1): 104, 2005.*

APNEA DEL SUEÑO Y AUMENTOS DE LA TENSION ARTERIAL ASOCIADOS. Bas GH y col. *Vol 34 (3): 409, 2005.*

SEGUNDO FORO DE EXPERTOS "DE LA HIPERTENSION A LA ATEROSCLEROSIS". CONCLUSIONES DE LAS MESAS DE DISCUSION. Bendersky M y col. *Vol 35 (1): 56, 2006.*

ROL ACTUAL DEL ULTRASONIDO DOPPLER RENAL EN LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL, RENAL Y RENOVASCULAR. Chaín S y col. *Vol 36 (3): 136, 2007.*

EVALUACION DEL DAÑO FUNCIONAL DEL CEREBRO EN PACIENTES HIPERTENSOS: EMPLEO DEL EXAMEN COGNITIVO MINIMO. Vicario A y col. *Vol 36 (3): 146, 2007.*

HIPERTENSION ARTERIAL PRIMARIA. PEDIGRI EN ALUMNOS DE UNA FACULTAD DE MEDICINA. PROMOCION Y PREVENCION PRIMARIA. Bassan ND y col. *Vol 36 (4): 220, 2007.*

• HIPERTENSION SISTEMICA

HIPERTENSION ARTERIAL, HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA Y FUNCION VENTRICULAR. Farías EF. *Vol 33 (1): 111, 2004.*

HIPERTENSION ARTERIAL Y *STROKE*. Spada PC. *Vol 33 (2): 191, 2004.*

DE LA HIPERTENSION ARTERIAL A LA ATEROSCLEROSIS. REUNION DE EXPERTOS. Bendersky M y Grupo de Expertos. *Vol 33 (2): 243, 2004.*

¿POR QUE SE HIPERTROFIA EL VENTRICULO IZQUIERDO EN LA HIPERTENSION ARTERIAL? Piskorz D. *Vol 33 (3): 324, 2004.*

OXIDO NITRICO Y REMODELAMIENTO DE ARTERIAS MAMARIAS DE *BYPASS* CORONARIO. IMPACTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL. Joo Turoni C y col. *Vol 37 (1): 34, 2008.*

EL DESCENSO DE LA PRESION ARTERIAL NO SE ASOCIA CON REGRESION DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA EN PACIENTES HIPERTENSOS CON SINDROME METABOLICO. Piskorz D y col. *Vol 37 (3): 238, 2008.*

• IMAGENES EN CARDIOLOGIA

UTILIDAD DE LA CARDIORRESONANCIA MAGNETICA PARA EL DIAGNOSTICO DEL DRENAJE VENOSO PULMONAR ANOMALO PARCIAL. Kociubinski P y col. *Vol 35 (1): 53, 2006.*

INFECCION DE ELECTRODO ENDOCAVITARIO DE MARCAPASOS DEFINITIVO. Sanz S y col. *Vol 35 (2): 134, 2006.*

PSEUDO MASA AURICULAR IZQUIERDA POR DERRAME PERICARDICO SEVERO. Graziano A y col. *Vol 35 (3): 189, 2006.*

HIPERTENSION PULMONAR, DILATACION DE ARTERIA PULMONAR E INFILTRADO MIOCARDICO PRODUCIDO POR SARCOIDOSIS. Guzmán P y col. *Vol 35 (4): 248, 2006.*

TUMORACION INTRACARDIACA MOVIL. Larronde E y col. *Vol 36 (1): 41, 2007.*

ANEURISMA CONGENITO DE LA OREJUELA IZQUIERDA CON COMPRESION DEL TRACTO DE SALIDA DEL VENTRICULO DERECHO. Pereiro G y col. *Vol 36 (2): 106, 2007.*

AORTITIS LUETICA. Correa Zalazar CL y col. *Vol 36 (3): 176, 2007.*

ANGIORRESONANCIA MAGNETICA CARDIACA EN EL DIAGNOSTICO DE MIOCARDIOPATIA ARRITMOGENICA DEL VENTRICULO DERECHO. Femenía FJ y col. *Vol 37 (2): 174, 2008.*

MIXOMA GIGANTE DE AURICULA IZQUIERDA. Proto V y col. *Vol 37 (2): 177, 2008.*

ANGIOTOMOGRAFIA COMPUTADA MULTICORTE DE 64 CANALES EN LA EVALUACION DE LA PATOLOGIA AORTICA AGUDA. Haberman D y col. *Vol 37 (3): 199, 2008.*

HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA. COMPLICACION INFRECUENTE DE LA ANTICOAGULACION ORAL. Herrera RN y col. *Vol 37 (3): 262, 2008.*

IMPLANTE DE RESINCRONIZADOR CARDIACO EN UN PACIENTE CON VENA CAVA SUPERIOR IZQUIERDA PERSISTENTE. Femenía F. y col. *Vol 37 (4): 350, 2008.*

• INFARTO DE MIOCARDIO

REGISTRO NACIONAL DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA. Comité de Cardiopatía Isquémica. *Vol 33 (1): 127, 2004.*

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO: ANGIOPLASTIA PRIMARIA EN UN HOSPITAL ESTATAL. Farah MA y col. *Vol 33 (2): 218, 2004.*

EL PRETRATAMIENTO CON RIBOSA MEJORA LA FUNCION VENTRICULAR Y REDUCE EL TAMAÑO DEL INFARTO EN RATAS. González GE y col. *Vol 36 (2): 87, 2007.*

• INSUFICIENCIA CARDIACA

REHABILITACION CARDIOVASCULAR EN PACIENTES PORTADORES DE INSUFICIENCIA CARDIACA. Gómez Monroy AM. *Vol 33 (3): 328, 2004.*

UTILIDAD DE LOS PEPTIDOS NATRIURETICOS EN LA EVALUACION DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA TRATADOS CON RESINCRONIZACION CARDIACA. Nannini S y col. *Vol 33 (3): 349, 2004.*

LA OPINION DEL MEDICO SOBRE EL MANEJO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA: RESULTADOS DE LA ENCUESTA NACIONAL "DIME-IC". Perna ER y col. *Vol 34 (1): 61, 2005.*

USO DE LOS BLOQUEANTES BETAADRENERGICOS EN CLASE FUNCIONAL IV: ¿REAL O VIRTUAL? Lobo Márquez LL y col. *Vol 34 (2): 226, 2005.*

INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA EN CARDIOPATIAS CONGENITAS. ¿POSEEN VALOR PRONOSTICO Y TERAPEUTICO LOS MARCADORES NEUROHUMORALES? Berman SG y col. *Vol 34 (3): 345, 2005.*

TERAPIA SUSTITUTIVA RENAL EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA REFRACTARIA AL TRATAMIENTO MEDICO. Galli CN y col. *Vol 35 (1): 4, 2006.*

CARDIOPATIA ISQUEMICA, INSUFICIENCIA CARDIACA, MUERTE SUBITA. UN RAZONAMIENTO INTEGRADO. Castellanos R y col. *Vol 36 (3): 125, 2007.*
RESULTADOS FINALES DEL REGISTRO HOSPICAL; EVOLUCION A CORTO Y LARGO PLAZO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA DESCOMPENSADA EN ARGENTINA. Perna ER y col, por Investigadores del Registro HOSPICAL. *Vol 36 (3): 152, 2007.*
ANGIOPLASTIA PRIMARIA EN PACIENTE CON ARTERIA CORONARIA UNICA Y SINDROME CORONARIO AGUDO. Pessah G y col. *Vol 36 (4): 230, 2007.*
USO RACIONAL DE LOS FARMACOS INOTROPICOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA DESCOMPENSADA Y COMO SOSTEN VITAL HACIA EL TRASPLANTE CARDIACO. Klin P y col. *Vol 37 (2): 106, 2008.*
MEJORIA DE LA FRACCION DE EYECCION DEL VENTRICULO IZQUIERDO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y DISFUNCION SISTOLICA. RESULTADOS DE UN MANEJO ESPECIALIZADO. Lobo Márquez L y col. *Vol 37 (4): 310, 2008.*
RECUPERACION DE LA FUNCION VENTRICULAR. VOLVER AL FUTURO. Lobo Marquez L. *Vol 37 (4): 354, 2008.*

• MUERTE SUBITA Y SINCOPE

SINDROME DE MUERTE SUBITA DEL LACTANTE. Pérsico L y col. *Vol 33 (3): 341, 2004.*
SINCOPE VASOVAGAL. UTILIDAD DE UNA PRUEBA DE BASCULACION ABREVIADA Y POTENCIADA CON DOSIS MINIMAS DE DINITRATO DE ISOSORBIDE SUBLINGUAL E IDENTIFICACION DE PREDICTORES CLINICOS Y HEMODINAMICOS DE POSITIVIDAD. Pellizzon OA y col. *Vol 35 (2): 110, 2006.*
LAS MIL Y UNA MUERTES SUBITAS EN EL DEPORTE. Kunik H y col. *Vol 35 (4): 221, 2006.*
REANIMACION CARDIOPULMONAR. ACTUALIDAD Y EXPECTATIVAS FUTURAS. Corsiglia D. *Vol 36 (2): 65, 2007.*
SINCOPE NEUROCARDIOGENICO SECUNDARIO A CARCINOMA RINOFARINGEO. Pellizzón OA y col. *Vol 36 (2): 102, 2007.*
CARDIOPATIA ISQUEMICA, INSUFICIENCIA CARDIACA, MUERTE SUBITA. UN RAZONAMIENTO INTEGRADO. Castellanos R y col. *Vol 36 (3): 125, 2007.*

• PRUEBA DE ESFUERZO

LA PRUEBA DE ESFUERZO EN LA UNIDAD DE DOLOR TORACICO. Peidro R. *Vol 34 (Supl 1): 79, 2005.*

• TEMAS DE INTERES GENERAL

CONGRESOS POR INTERNET. ¿CIENCIA VIRTUAL? Pozzer D. *Vol 33 (1): 39, 2004.*
ASPECTOS METODOLOGICOS DEL DESARROLLO DE CONGRESOS DE CARDIOLOGIA EN INTERNET. Pacher A. *Vol 33 (1): 41, 2004.*
LIBROS QUE MUERDEN Y LIBROS QUE NO MUERDEN. Stilman E. *Vol 33 (3): 396, 2004.*
¡QUE VIVAN LAS DIFERENCIAS! Serra C. *Vol 34 (1): 112, 2005.*
GLORIAS Y MISERIAS DEL AFORISMO. Stilman E. *Vol 34 (1): 128, 2005.*
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA. IMAGENES Y APUNTES HISTORICOS. Benito A. *Vol 34 (2): 278, 2005.*
A PROPOSITO DE LA MUERTE DE FRANCIS CRICK, PREMIO NOBEL DE MEDICINA 1962. Balbarrey H. *Vol 34 (3): 411, 2005.*
ARTE Y AJEDREZ: LA PARTIDA INFINITA. Eduardo Stilman. *Vol 34 (3): 418, 2005.*
LA INVESTIGACION CLINICA, TALLER DE LA EVIDENCIA MEDICA. Juncos LI. *Vol 35 (1): 1, 2006.*
UNA SEMBLANZA DE MAURICIO ROSENBAUM. Del Río M. *Vol 35 (1): 64, 2006.*
INSOLITA HISTORIA DEL PEOR POETA DEL MUNDO. Stilman E. *Vol 35 (1): 66, 2006.*
ANATOMIA DE LA MELANCOLIA. Stilman E. *Vol 35 (2): 135, 2006.*
STEFAN ZWEIG: EL BRAZALETE Y LA FAMA. Stilman E. *Vol 35 (3): 191, 2006*
¿QUIEN NO HA TENIDO UNA IDEA? Bertolasi C. *Vol 35 (4): 207, 2006.*
IGNACIO CORSINI, EL CANTOR PREFERIDO DE BORGES Y GARDEL. Stilman E. *Vol 35 (4): 251, 2006.*
HOMBRES CONTRA MAQUINAS: ERRAR ES HUMANO. Stilman E. *Vol 36 (1): 49, 2007.*
LOS INIMITABLES ATRIBUTOS DE TARZAN DE LOS MONOS. Stilman E. *Vol 36 (2): 114, 2007.*
LA CORONARIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA MULTICORTE. ¿QUIEN DEBE ESTAR DETRAS DE LA CONSOLA? Gurfinkel E. *Vol 37 (1): 1, 2008.*
SEMBLANZA DEL DR. CARLOS BERTOLASI (1932-2008), MAESTRO DE LA CARDIOLOGIA. Poliche A. *Vol 37 (1): 85, 2008.*
LA "RESISTENCIA A LA ASPIRINA". CUANDO SE INSTALA UN CONCEPTO QUE NO TIENE FUNDAMENTACION CIENTIFICA. Altman R. *Vol 37 (3): 181, 2008.*
¿ES NECESARIO INVESTIGAR EN CARDIOLOGIA? Piskorz D. *Vol 37 (3): 264, 2008.*
LA REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA ADHIERE A LA DECLARACION DE PRINCIPIOS ETICOS DEL GRUPO HEART. *Vol 37 (3): 267, 2008.*
EN LA BUSQUEDA DE UNA IDENTIDAD COLECTIVA DE INVESTIGACION EN LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA. UNA OPORTUNIDAD A MEDIDA DEL PRESENTE Y DEL FUTURO. Tognoni G. *Vol 37 (4): 273, 2008.*
UNA ERA COMPLEJA EN LA INTERPRETACION DE LAS EVIDENCIAS CIENTIFICAS EN CARDIOLOGIA. Tajer C. *Vol 37 (4): 276, 2008.*
RECUPERACION DE LA FUNCION VENTRICULAR. VOLVER AL FUTURO. Lobo Marquez L. *Vol 37 (4): 354, 2008.*
RESUMEN DE LA ACTIVIDAD DESARROLLADA EN LA REVISTA FAC DURANTE EL AÑO 2008. Héctor Luciardi. *Vol 37 (4): 357, 2008.*

• TRASPLANTE CARDIACO

INMUNODEFICIENCIA INDUCIDA, ADQUIRIDA O AMBAS. ¿DEBEMOS CONSIDERAR EL TRASPLANTE INTRATORACICO EN LOS PACIENTES VIH? Perrone S. *Vol 34 (1): 45, 2005.*
TRASPLANTE CARDIACO HETEROTOPICO. UNA ALTERNATIVA TERAPEUTICA. Mugianesi O y col. *Vol 35 (1): 14, 2006.*

• TUMORES CARDIACOS

TUMORES CARDIACOS PRIMARIOS. MIXOMA AURICULAR. Masuda I y col. *Vol 33 (2): 196, 2004.*
HEMANGIOMAS CARDIACOS. Markarian L y col. *Vol 33 (2): 205, 2004.*
MIXOMA GIGANTE DE AURICULA IZQUIERDA. Proto V y col. *Vol 37 (2): 177, 2008.*

• VALVULOPATIAS

EVOLUCION DE LA ESTENOSIS VALVULAR AORTICA LEVE. ESTUDIO ECOCARDIOGRAFICO. Morell FJ y col. *Vol 36 (1): 28, 2007.*



GADOPRIL®

ENALAPRIL 2,5 / 5 / 10 / 20

Elegido por eficacia, calidad y precio

- Molécula líder en el tratamiento de la Hipertensión Arterial
- Aumenta el flujo sanguíneo renal y el índice de filtración glomerular
- Eficacia comprobada en el tratamiento de la IC
- Favorece la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda
- Comprobada protección cardiovascular

PRESENTACIONES:
GADOPRIL 2,5 : Envases conteniendo 20, 30, 50 y 60 comprimidos ranurados en blister aluminio/aluminio.
GADOPRIL 5 - GADOPRIL 10 - GADOPRIL 20 : Envases conteniendo 20, 30, 50, 60 y 100 comprimidos ranurados en blister aluminio/aluminio.

GADOPRIL® D

ENALAPRIL 10 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg

Eficacia antihipertensiva con acción diurética

- Efectiva reducción de la presión arterial leve, moderada y severa
- Combinación ideal en pacientes no respondedores a la monoterapia
- Mayor eficacia con óptima tolerabilidad

PRESENTACIONES:
Envases con 30 comprimidos ranurados.

GADOR EN CARDIOLOGÍA

PAMI VALE + SALUD IOMA RECETARIO SOLIDARIO

Gador
Al Cuidado de la Vic
http://www.gador.com.a

Bidecar

Carvedilol 3,125 / 6,25 / 12,5 / 25 mg

El betabloqueante con inocuidad metabólica



- **Antihipertensivo**
- **Antianginoso**
- **Bloqueante α y ß adrenérgico**

FORMULA:
Bidecar 3,125 mg: Carvedilol 3,125 mg.
Bidecar 6,25 mg: Carvedilol 6,25 mg.
Bidecar 12,5 mg: Carvedilol 12,5 mg.
Bidecar 25 mg: Carvedilol 25 mg.

INDICACIONES: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial, de la insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada y de la cardiopatía isquémica.

PRESENTACION: **Bidecar 3,125 mg / 6,25 mg / 12,5 mg / 25 mg:** Envases con 28 comprimidos ranurados.

IOMA · Medifarma Baliarda · VALE+ SALUD

Baliarda
Una vida con salud
www.baliarda.com.ar

Ampliar *duo*

atorvastatin + ezetimibe

Amplía la respuesta terapéutica

SUMA DOS MECANISMOS DE ACCIÓN DIFERENTES Y COMPLEMENTARIOS

Permite, con igual dosis de estatina:

- Mayor descenso de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.
- Mayor aumento de colesterol HDL.
- Minimizar la posibilidad de efectos adversos relacionados con altas dosis de estatinas.



20/10 x 60 comprimidos
Envase con 30 comprimidos recubiertos de Atorvastatin 20 mg y 30 comprimidos de Ezetimibe 10 mg, para 30 tomas conjuntas.

10/10 x 60 comprimidos
Envase con 30 comprimidos recubiertos de Atorvastatin 10 mg y 30 comprimidos de Ezetimibe 10 mg, para 30 tomas conjuntas.

Los comprimidos de Atorvastatin y Ezetimibe, correspondientes a una dosis, se ubican en el mismo blister.

130 AÑOS
Al servicio de la salud
CASASCO

Recetario Solidario

VALE+ SALUD

+ LOS ORGANIZADORES DE...

100.000 Corazones

PARA UN CAMBIO SALUDABLE

AGRADECEMOS a las 390 Instituciones participantes que llevaron a cabo más de 1100 actividades en 106 localidades de 15 provincias del país.

AGRADECEMOS también a cada una de las personas que con su apoyo hicieron posible que el mensaje vida saludable llegue al corazón de la comunidad.

Hasta la próxima!

Organizan

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Ministerio de Salud
PRESIDENCIA DE LA NACION

FBA FUNDACION BIOQUIMICA ARGENTINA



sumate a la movida saludable

Hacé actividad física
elegí alimentos sanos
y ambientes 100% libres de humo de tabaco

Informes:
www.cienmilcorazones.org.ar
info@fac.org.ar - procordis@fba.org.ar

Cardiosistemas S.R.L

27° Aniversario 1981-2008

SISTEMAS ANALIZADORES DE HOLTER EN 3 CANALES



Grabador Digital Rozinn RZ 153+
- Teclado programador.
- Pantalla LCD, muestra ECG y conexión de electrodos.
- Detección automática de marcapasos.
- Graba en 12 derivaciones (opcional).
- Memoria CompactFlash removible.
- Permite hasta 48 hs. de grabación.
- Pequeña y liviana.
- No comprime información.



Grabador de Cassette Rozinn RZ 151
- El grabador más vendido del mundo.
- Compatible con casi cualquier sistema de holter.
- Configurable para 5 y 7 electrodos.
- Realiza 5 estudios con una sola bateria 9V.



Grabador Digital Mortara H3+
- El más pequeño y liviano del mundo (28 Grs.)
- Visualización del ECG.
- Grabación de 24 ó 48 hs con una pila AAA
- Transferencia de información USB.

SISTEMAS DE ERGOMETRÍA DE 12 DERIVACIONES



Mortara X Scribe II Wireless
- Interfase intuitiva y flexible en Windows.
- Presentación de tendencias, nivel y pendiente del ST.
- Adquisición de ECG sin cables con módulo X12+™.
- Filtro de consistencia reduce el ruido y artefacto de la linea de base preservando la señal de ECG.
- Permite la repetición de todo el test latido por latido luego que el paciente se ha marchado.
- Reportes en PDF (Adobe) permiten la fácil transmisión de los resultados por mail ó red para ser revisados o impresos en un lugar remoto.







PRESUROMETRÍA AMBULATORIA 24 HS. (MAPA)



Presurómetro A&D 2430
- Software compatible para PC permite el análisis e impresión de los datos.
- Realiza histogramas y correlaciones de sistólica, diastólica y pulso.
- Pantalla LCD.
- Impresora térmica (opcional).
- Guarda hasta 300 mediciones.
- Utiliza 3 baterías AA alcalinas ó recargables.
- El monitor de paciente pesa sólo 215 grs.



Presurómetro Dynapulse Mini
- Software que permite programar, analizar é imprimir la información.
- 7 modos de intervalo automáticos (5 a 120 min).
- Pantalla LCD de 2 x 16 dígitos.
- Utiliza 4 baterías AA y batería interna para no perder las mediciones al cambiar las baterías.
- Pesa 300 grs. sin baterías.

ELECTROCARDIOGRAFÍA



ECG 12 Canales Mortara ELI 10
- Digital. Portátil, cabe en una mano (0,5 kg).
- Display LCD de alta resolución retroiluminado. muestra las 12 derivaciones en tiempo real.
- Algoritmo de interpretación Mortara Veritas.
- Teclado completo alfanumérico.
- Almacena 60 ECG (expandible hasta 150).
- Conectividad por Modem interno, GSM ó Wifi.
- Estudios en formato XML (Excel) ó PDF (Adobe)
- Alimentación 220V y Bateria recargable.



ECG 12 Canales Mortara ELI 250
- Pantalla LCD muestra las 12 derivaciones en tiempo real.
- Algoritmo de interpretación Mortara VERITAS.
- Teclado alfanumérico completo con teclas "one-touch" de adquisición, impresión y transmisión del ECG.
- Impresión en tamaño A4.
- Memoria interna para 60 estudios.
- Conexión a Pc (opcional).

ECOGRAFÍA



- Aplicaciones Clínicas:
  - Abdomen, Obstetricia y Ginecología.
  - Vascular Periférico y Pequeñas Partes / Músculo Esquelético.
  - Urología, Cardiología, Pediatría.
- Display LCD plano 17".
- Zoom de alta defnición.
- Cineloop.
- Almacén de imágenes.
- Módulos opcionales: Exportación DICOM, 3D y 4D.

ESPIROMETRÍA



Espirómetro Clement Clarke All Flow USB
- Liviano y portátil.
- Conexión a PC por puerto USB.
- Programas: Flujo/Volúmen y Volumen/Tiempo.
- Software con base de datos, incentivos, valores predichos y control de calidad de mediciones.
- Exportación de reportes a MS Word o Excel.
- Medición pre y post broncodilatador.



Espirómetro Clement Clarke One Flow
- Programas: PEF, FEV1, FVC y FEV1/FVC%.
- Guarda 100 mediciones con fecha y hora.
- Conexión a PC por puerto USB.
- Software con base de datos, gráficos, tablas, valores predichos y control de calidad de mediciones.
- Exportación de reportes a MS Word o Excel.
- Medición pre y post broncodilatador.
- Liviano y portátil.

EQUIPAMIENTO NUEVO Y USADO REACONDICIONADO - FINANCIACION VISA MasterCard

VENTA Y SERVICIO TECNICO ESPECIALIZADO A TODO EL PAIS

Conozca todos nuestros productos en:
www.cardiosistemas.com.ar

Av. Callao 257 1° "H" - (C1022AAO) - Buenos Aires - Argentina
Tel / Fax : (54.11) 4372.9662
ventas@cardiosistemas.com.ar / service@cardiosistemas.com.ar

27° Aniversario 1981-2008

Cardiosistemas S.R.L

Equipamiento & Servicios para Cardiología

FUKUDA DENSHI · ROZINN · Mortara · ScottCare · bds

NIHON KOHDEN · DONGJIANG · Kenz · AND · Cateye · TOSHIBA · MINDRAY · CHISON · TRISMED · EDAN INSTRUMENTS

Sistemas Analizadores de Holter de ECG
Monitores Ambulatorios de Presión Arterial (MAPA)
Electrocardiógrafos
Sistemas de Ergometría en 12 derivaciones
Pistas Ergométricas - Cicloergómetros
Sistemas de Telemetría
Monitores de Eventos Cardíacos
Espirómetros
Ecógrafos - Ecocardiógrafos
Monitores y Detectores Fetales
Monitores de Signos Vitales Multiparamétricos
Oxímetros de Pulso
Capnógrafos
Cardiodesfibriladores - Cardioversores
Respiradores - Ventiladores
Máquinas de Anestesia
Bombas de Infusión
Electrobisturíes
Marcapasos Externos
Sistemas de Contrapulsación Externa
Mobiliario para Quirófano é Internación
Insumos & Accesorios

CLEMENT CLARKE INTERNATIONAL · DYNA PULSE · CARDIOLINE · IM · dynavit · SCHILLER · NORAV MEDICAL LDT · HeartSine · Cardiorapid · dms-service

CU Medical Systems, Inc. · KETTLER · hp invent · MIR Medical International Research · TZ Medical

SERVICIO TÉCNICO INTEGRAL PARA TODAS LAS MARCAS

VISA · MasterCard

Conozca todas nuestros productos y marcas en:

www.cardiosistemas.com.ar

Av. Callao 257 1° "H" - (C1022AAO) - Buenos Aires - Argentina
Tel / Fax : (54.11) 4372.9662
ventas@cardiosistemas.com.ar / service@cardiosistemas.com.ar

ECO DOPPLER COLOR
REACONDICIONADOS CON GARANTÍA

Desde 1993 Digimed es la empresa líder del mercado del Doppler Color Reacondicionado, brindando calidad y precio. Equipos certificados por ANMAT. Stock permanente. Servicio inigualable.

VINGMED







ACUSON







DIGIMED


CERTIFICADO
DIGIMED S.A.
Sistema de la Calidad.
ISO 9001 : 2000

DIGIMED S.A. Sede Central
Nueva dirección:
Guevara 1230 (C1427BSF) - Ciudad de Buenos Aires
Tel.: (011) 4555-3322 Fax:(011) 4551-8377

Email: **ventas@digimed.com.ar**
Visítenos en: **www.digimed.com.ar**
Horario de atención: Lunes a Viernes de 9 a 18:30 hs.

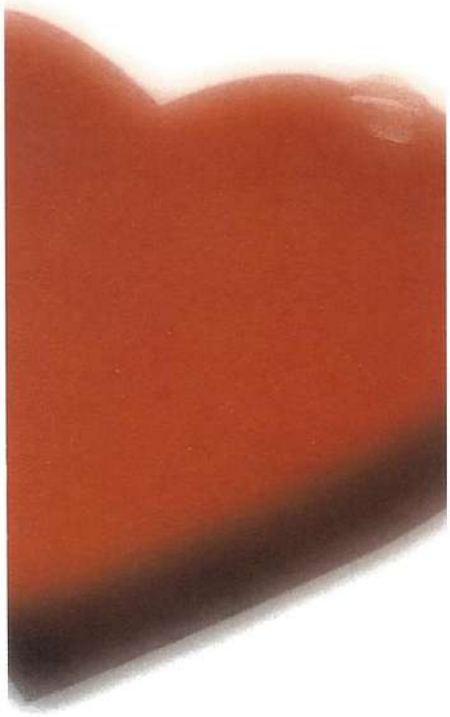
Todos los productos son marca registrada de GE Vingmed y Acuson. Las imágenes son sólo de carácter ilustrativo.

DIGIMED CÓRDOBA: Ing. Pablo Hachuel
Ob. Salguero 719 10° B - Córdoba
Cel.: (0351) 15-601-2035 Fax: (0351) 460-3330
Email: **phachuel@digimed.com.ar**

DIGIMED ROSARIO: Ing. Víctor Hugo Codazzi
Mendoza 2852 - Rosario - Santa Fe
Cel.: (0341) 15-587-5880 Fax: (0341) 436-1141
Email: **hcodazzi@digimed.com.ar**

ATENOLOL GADOR 25/50/100

Antihipertensivo cardioprotector de una sola toma diaria



- El betabloqueante confiable más prescripto en:
  - Hipertensión arterial
  - Enfermedad coronaria
  - Arritmias cardíacas
- Reduce la Hipertrofia Ventricular Izquierda
- Desciende el promedio de proteína C reactiva como predictora de factor de riesgo coronario
- Se administra 1 vez al día
- La mejor relación costo - beneficio

PRESENTACIONES:
ATENOLOL GADOR: envases calendario (MEMORIPAK®) con 14, 28 y 56 comprimidos ranurados conteniendo 100 mg.
ATENOLOL GADOR 50: envases calendario (MEMORIPAK®) con 28 y 56 comprimidos ranurados conteniendo 50 mg.
ATENOLOL GADOR 25: envases calendario (MEMORIPAK®) con 28 y 56 comprimidos ranurados conteniendo 25 mg.

GADOR EN CARDIOLOGÍA

PAMI VALE + SALUD IOMA RECETARIO SOLIDARIO

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

TROKEN

CLOPIDOGREL

EL ANTIAGREGANTE MÁS VENTAJOSO



- Cómoda posología: 1 toma diaria.
- No requiere ajuste de dosis en pacientes añosos o con daño renal.
- Rápido inicio de acción: con la dosis de carga de 300 mg el efecto antiplaquetario se inicia en 1,5 horas y alcanza su efecto completo en 3 horas.

Presentaciones:
Envases por 14 y 28 comprimidos recubiertos.

TROKEN ÚNICO ANTITROMBÓTICO QUE DEMOSTRÓ UNA REDUCCIÓN DE RIESGO ADICIONAL AL TRATAMIENTO DE BASE CON ASPIRINA (1)

VALE+ SALUD

Recetario Solidario

En vademecum IOMA

Bibliografía:
1) Mehta S et al: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-terms therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. The Lancet, Vol 358, N° 9280, 2001.

www.bago.com.ar www.troken.com

Bagó
Ética al servicio de la salud

Alplax®

Alprazolam

Disminuye la vulnerabilidad frente al estrés[1]

- Armoniza la respuesta fisiológica del organismo
- Confiabilidad y seguridad ansiolítica



"La resiliencia es un sistema de estrés que es eficiente si es capaz de activarse, pero también de desactivarse en caso necesario. A veces los individuos responden al estrés pero no logran desactivar esta respuesta, entonces, se vuelven vulnerables a su propio sistema de estrés." [2]

PRESENTACIONES: ALPLAX® 0,25, 0,5 y 1: Envases con 30 y 60 comprimidos ranurados. ALPLAX® 2: Envases con 30 y 60 comprimidos multirranurados. ALPLAX® XR 0,5, 1 y 2: Envases con 20 comprimidos de liberación controlada.

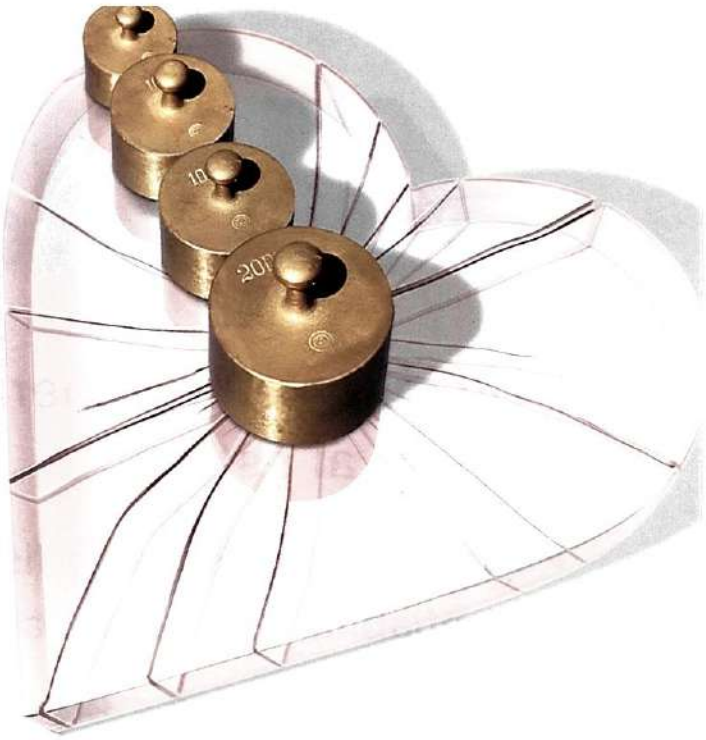
1. Soria C. Epigenoma: Los espejos bioquímicos de la realidad. Simposio de la AAP 2006. 2. Kloet R. Tema extraído de la Conferencia. "Apuntando al sistema de estrés: Una estrategia novedosa para promover la resiliencia remanente en el cerebro enfermo", 19 de noviembre de 2007, Facultad de Medicina (UBA). Buenos Aires, Gador, 2007. (In press)

Gador EN SNC

PAMI VALE+ SALUD IOMA RECETARIO SOLIDARIO

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

LINEA
CARDIOLOGICA
ROUX-OCEFA



Cuando la tensión arterial aumenta...

CORITENSIL
Carvedilol

El Betabloqueante Superior
Una concentración para cada necesidad



- Colores distintivos para evitar errores en la dosificación
- Comprimidos ranurados para una posología más exacta
- **MENOR COSTO DE TRATAMIENTO**

Presentaciones:
CORITENSIL 3,125; 6,25; 12,5 y 25 mg: 28 comprimidos ranurados

PAMI 60% DESCUENTO EN IOMA Recetario Solidario

ROUX-OCEFA

Montevideo 79 • C.A.B.A • Tel. 4383-0067 • info@roux-ocefa.com • www.roux-ocefa.com

DIFERENTES RUTAS...
UN MISMO OBJETIVO.

PAXON®
LOSARTAN 50 mg



PAXON® 100
LOSARTAN 100 mg



PAXON® D
LOSARTAN 50 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg



PAXON® D 100/12,5
LOSARTAN 100 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg



PAXON® D 100/25
LOSARTAN 100 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg



CONTROL DE LA HTA
CON PROTECCIÓN DE ÓRGANO BLANCO.

Una línea que ofrece:

- POSIBILIDAD DE TITULACIÓN CON LA DOSIS JUSTA
- DESCENSO SINÉRGICO DE LA PRESIÓN ARTERIAL
- AUMENTO DE LA RESPUESTA ANTIHIPERTENSIVA
- UN SOLO COMPRIMIDO
- ÓPTIMA TOLERABILIDAD

PRESENTACIÓN:
PAXON®-D: Envase calendario (MEMORIPAK®) conteniendo 28 comprimidos recubiertos.
PAXON®-D 100/12.5: Envase calendario (MEMORIPAK®) conteniendo 28 comprimidos recubiertos.
PAXON®-D 100/25: Envase calendario (MEMORIPAK®) conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

PRESENTACIÓN:
PAXON®: Envases calendario (MEMORIPAK®) con 14 y 28 comprimidos recubiertos.
PAXON® 100: Envase calendario (MEMORIPAK®) con 28 comprimidos recubiertos.

GADOR EN CARDIOLOGÍA

pap

VALE + SALUD

RECETARIO SOLIDARIO

IOMA

PAMI 60%

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

La Revista de la Federación Argentina de Cardiología es la publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología. Tanto en su edición en papel como en Internet, publica artículos en español sobre cardiología y enfermedades cardiovasculares. Para la preparación de los artículos, la revista se ha adecuado a los requerimientos de *The International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) en su versión más reciente, disponible en www.icmje.org. La Revista publica en distintas secciones: artículos originales, artículos de revisión, editoriales, casos clínicos, imágenes en cardiología y cartas al Editor, además de foros y consensos originados en el propio ámbito institucional.

Edición electrónica

La edición electrónica de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología se publica, en texto completo, en el sitio web de FAC: www.fac.org.ar/revista

Envío de artículos

Todas las contribuciones originales serán evaluadas por revisores expertos designados por los Editores. El envío de un artículo a la Revista de la Federación Argentina de Cardiología implica que es original y que no ha sido previamente publicado ni está siendo evaluado para su publicación en otra revista. El hecho de que los trabajos hayan sido comunicados a Sociedades Científicas o publicados en forma de Resúmenes no es un obstáculo para su publicación. Los editoriales y artículos de revisión se publican por solicitud del Editor. Para su evaluación, los artículos serán enviados por correo electrónico a la dirección edifac@fac.org.ar

El trabajo deberá ser remitido **en archivos adjuntos separados** para cada uno de los siguientes ítems: **Generales.** 1) Nota de cesión de derechos. 2) Página frontal. **Particulares de cada sección.** 3) Resumen en castellano y en inglés. 4) Texto del trabajo con bibliografía. 5) Pie de figuras. 6) Figuras (un archivo por cada figura, exclusivamente en formato JPG). 7) Tablas (un archivo con todas las tablas). **Importante**: en todos los envíos, los archivos deberán ser para PC (no para MacIntosh) y, excepción hecha de las figuras, en formatos .DOC, .RTF (Word) o .SXW (OpenOffice).

Nota de cesión de derechos de publicación. Para que un trabajo pueda ser considerado para su publicación, se deberá enviar una nota por correo electrónico (digitalizada por *scanner*) y por correo postal, que incluirá el título del trabajo, la sección propuesta para su publicación en la Revista, la aseveración de que los contenidos no han sido previamente publicados, y la cesión de los derechos de publicación una vez que el artículo ha sido aceptado. Esta nota estará firmada por todos los autores. Las normas para la autoría se explican *in extenso* en www.icmje.org. Los trabajos admitidos para publicación quedan en propiedad de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología y su reproducción, total o parcial, deberá ser convenientemente autorizada por el Editor.

Página frontal. En este página deberá consignarse:

1. El título del trabajo, sin incluir abreviaturas, y un título abreviado del trabajo que habitualmente no deberá exceder los 80 caracteres.

2. La nómina de autores, incluyendo el primer nombre, las iniciales de los siguientes, y el apellido completo de cada uno.

3. El título o grado académico y/o funciones asistenciales de cada autor.

4. El nombre del hospital o institución donde se realizó el trabajo.

5. El nombre, la dirección postal y el correo electrónico del autor responsable a quien dirigir la correspondencia.

6. Los autores deberán consignar si existe o no conflicto de intereses.

7. Especificar el número total de palabras del resumen y del texto del trabajo.

8. Esta página no debe ser numerada.

Conflicto de intereses. Cuando entre los autores de un artículo y cualquier entidad, pública o privada, pudiera derivarse algún potencial conflicto de intereses, esta circunstancia deberá ser comunicada al Editor.

Etica. Los trabajos que se envían a la Revista de la Federación Argentina de Cardiología para su evaluación deben ser realizados respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, revisada recientemente; www.wma.net/e/policy) y con animales de laboratorio (Sociedad Americana de Fisiología). Los autores de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (en www.icmje.org).

SECCIONES E INSTRUCCIONES GENERALES

La Revista publica artículos originales, artículos de revisión, editoriales, casos clínicos, imágenes en cardiología y cartas al Editor, además de foros y consensos originados en el propio ámbito institucional. Los trabajos se prepararán en formatos .DOC, .RTF (Word) o .SXW (OpenOffice), en papel tamaño A4, con márgenes de 25 mm como mínimo, a doble espacio, en letra tipo Times New Roman o Arial, cuerpo 12. Las páginas serán numeradas abajo y a la derecha, de manera consecutiva, excluyendo la página frontal. Las drogas serán mencionadas por su nombre genérico. Las unidades de peso y medida serán las correspondientes al sistema métrico decimal, en abreviaturas convencionales. Las abreviaturas serán consignadas por primera vez inmediatamente después de la primera aparición de la palabra en el texto.

1. Artículos Originales

Son reportes científicos de los resultados de investigaciones originales, clínicas o básicas, en enfermedades cardiovasculares. El texto debe limitarse a un máximo de 5.000 palabras, excluyendo la página frontal, las referencias bibliográficas, los pies de figuras, las figuras y las tablas. El texto puede ser acompañado con tablas y figuras, y con hasta 100 referencias bibliográficas. Debe ser acompañado con un resumen estructurado de 250 palabras, con 3 a 5 palabras clave. El artículo seguirá el siguiente orden: a) página frontal; b) resumen estructurado en castellano y en inglés, con entre 3 y 5 palabras clave; c) texto con bibliografía; d) pies de figuras (opcional); e) figuras (opcional); f) tablas (opcional).

Resumen estructurado en castellano e inglés. Cada trabajo se enviará acompañado por un resumen de hasta 250 palabras, en castellano y en inglés, que incluirá el título del trabajo. Este resumen consignará, sin utilizar abreviaturas ni referencias bibliográficas, los objetivos del estudio o investigación, material y métodos, resultados y conclusiones. Ambos resúmenes incluirán entre 3 y 5 palabras clave.

Texto del trabajo con bibliografía. Cada una de las secciones que integran el artículo se iniciarán en página aparte. El trabajo deberá ser estructurado en las siguientes secciones: 1) introducción; 2) material y método; 3) resultados; 4) discusión; 5) conclusiones; 6) reconocimientos); 7) referencias bibliográficas.

1) **Introducción**. Explica brevemente los fundamentos y objetivos del trabajo.

2) **Material y método**. Describe las características de los procedimientos empleados en el trabajo, el análisis estadístico y la aprobación del Comité de Etica correspondiente.

3) **Resultados**. Deben presentarse en el texto en secuencia lógica, sin repetir la información proporcionada por tablas y figuras.

4) **Discusión**. Expone los resultados en relación con las hipótesis del trabajo y con la bibliografía especializada.

5) **Conclusiones**. Menciona los principales hallazgos y la información nueva aportada por el estudio.

6) **Reconocimientos**. Incluye agradecimiento o mención de los colaboradores que, sin ser autores, realizaron una genuina contribución al trabajo ya sea con asistencia técnica, apoyo logístico o ayuda financiera.

7) **Bibliografía**. Se citará en secuencia numérica consecutiva, según su orden de aparición en el texto. Para la referencia de revistas médicas se utilizarán las abreviaturas que aparecen en el *Index Medicus: List of Journals Indexed*, que se encuentra disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch_help.html#Journalists. No se incluirán en las citas bibliográficas comunicaciones personales, manuscritos o cualquier otro dato no publicado. Todos ellos, sin embargo, pueden ser incluidos, entre paréntesis, en el texto. Si se citan *abstracts*, se los debe identificar con (abstract) colocado después del título del trabajo.

Para la **referencia de revistas médicas** se escribirá, en primer término, el apellido y las iniciales de los nombres de los autores (sin puntos entre ellas); cuando estos fueran más de seis se mencionarán sólo los seis primeros, añadiendo la partícula latina "et al". Luego el título del trabajo. Luego de punto seguido, el nombre de la publicación/revista, según abreviatura del *Index Medicus*, y el año de publicación. Luego de punto y coma, el número de volumen, dos puntos y la página inicial y final del trabajo citado, separadas por un guión. *Por ejemplo*: Priori SG, Barhanin J, Hauer RN, Haverkamp W, Hongsma HJ, Kleber AT et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management (Parts I and II). Circulation 1999; 99: 518-528.

Para la **referencia de un capítulo de libro** se citarán: autores del capítulo, título del capítulo, autores del libro, título del libro, edición, ciudad, editorial, año y páginas del capítulo. *Por ejemplo*: Rennke HG, Anderson S, Brenner BM: The progression of renal disease: Structural and functional correlations. *En*: Tisher CC, Brenner BM (eds): Renal pathology with clinical and functional correlations (2nd ed). Philadelphia, JP Lippincott Co 1994; pp 116-142.

Para la **referencia de un libro** se debe escribir: autores, título, edición, ciudad, editorial, año y páginas. *Por ejemplo*: Tisher CC, Brenner BM: Renal pathology with clinical and functional correlations (2nd ed). Philadelphia, JP Lippincott Co 1994; pp 116-142.

Para la **referencia de un artículo de revista en formato electrónico** debe escribirse, *por ejemplo*: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [revista electrónica] 1995; 1 (1) [consultado 05-06-1996]. Disponible en: http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm

Pie de figuras. Los pies de figuras se incluirán en hoja aparte. Al final se identificarán las abreviaturas empleadas, por orden alfabético. Las figuras no incluirán datos que permitan conocer la procedencia del trabajo o la identidad del paciente. Las fotografías de personas deben ser realizadas de manera que no sean identificables; caso contrario se adjuntará el consentimiento de su uso por parte de la persona fotografiada.

Figuras. Las figuras correspondientes a gráficos y dibujos serán enviadas exclusivamente en formato .JPG, utilizando el color negro para líneas y texto, con una resolución no inferior a 300 dpi. El tamaño de las figuras no debe superar las dimensiones de 20,3 por 25,4 centímetros, aunque se prefiere el tamaño estándar de 12,7 por 17,8 centímetros. Las figuras deben ser numeradas consecutivamente, con números arábigos, de acuerdo con su orden de aparición en el texto. Cada figura será enviada en archivo adjunto y separado, colocando el número de figura correspondiente en el nombre del archivo. Las letras, símbolos y demás caracteres deben ser de tamaño suficiente para una clara identificación. Los detalles especiales se señalarán con flechas, utilizando para esto y para cualquier otro tipo de símbolo el trazado de máximo contraste respecto de la figura.

Tablas. Las tablas serán numeradas con números arábigos de acuerdo con su orden de aparición en el texto. Cada tabla incluirá un breve título en su parte superior. Las tablas deben ser comprensibles por sí mismas, sin necesidad de acudir al texto, y no excederán el tamaño de una página de la Revista. Las abreviaturas utilizadas deben ser identificadas al pie de cada tabla. Para confeccionar las tablas se las deberá insertar y seguir los pasos indicados por el procesador de texto en uso.

Imágenes en color, videos, audios, programas (*software*). Los artículos de la Revista pueden incluir imágenes en color, videos, audio y programas informáticos (*software*), los cuales serán publicados en la versión electrónica en www.fac.org.ar/revista (en direcciones que serán explicitadas en la versión en papel).

1. **Imágenes en color**. a) Exclusivamente en formato JPG (no incluirlas en un archivo de texto). b) La resolución debe ser de hasta 300 dpi y no menor de 150 dpi. c) El tamaño debe ser de hasta 800 por 600 pixels. d) Se enviará un archivo por cada figura.

2. **Video**. Hay tres posibilidades. a) Formatos .AVI, .MPG, .MPEG, .WMV. b) Formato .GIF animado, como opción para archivos grandes. c) Archivos de Flash, exclusivamente en formato .FLA. En todos los casos, cada archivo debe tener un tamaño máximo de 10 MB; si son mayores, subdividirlos.

3. **Audio**. a) Los formatos deben ser WAV, .MP3 o .WMA. b) El sonido debe ser monoaural (no estéreo).

4. **Programas informáticos** (*software*). a) Los archivos deben ser enviados compactados en formatos .RAR o .ZIP. b) Deben ser acompañados por instrucciones claras y completas acerca de la instalación y ejecución.

5. En todos los casos, si el archivo o la suma de los archivos resultantes fuera mayor de 5 MB, enviar el material en un CD o DVD, por correo convencional certificado a CETIFAC, Courreges 40, 3100 Paraná, Entre Ríos, Argentina.

6. En caso de dudas o incovenientes, consultar a CETIFAC cetifac@fac.org.ar

2. Casos clínicos

Se aceptará la comunicación de casos clínicos cuando se consideren de real interés en relación con el aporte científico que representen. En esta sección se podrán consignar hasta seis autores. El caso clínico incluirá: a) página frontal; b) resumen no estructurado en español e inglés (menos de 200 palabras), con 3-5 palabras clave; c) texto del caso, que incluirá: introducción, presentación del caso clínico, discusión y bibliografía; d) pies de figuras (opcional), figuras (opcional) y tablas (opcional). El texto se limitará a 2.500 palabras, excluyendo la página frontal, las referencias bibliográficas, los pies de figuras, las figuras y las tablas. Se pueden incluir un máximo de tres figuras y tres tablas. La bibliografía, pies de figuras, figuras y tablas deberán adecuarse a las normas ya descriptas para los artículos originales. Las **comunicaciones breves** (reportes de un solo caso) seguirán un estilo similar al descripto para casos clínicos, aunque se puede prescindir del resumen no estructurado, de la introducción y de la bibliografía. No deberán exceder las 2.000 palabras.

3. Revisiones. Actualizaciones

Los artículos de revisión y actualización serán solicitados por los editores a expertos en los temas de su especialidad. No obstante, en determinados casos podrán considerarse los artículos no solicitados que se remitan, en la medida que los editores consideren su publicación de especial interés y relevancia. Las revisiones deberán incluir: a) página frontal; b) resumen no estructurado en español e inglés (menos de 250 palabras), con 3-5 palabras clave; c) texto de la revisión con bibliografía; d) pies de figuras (opcional), figuras (opcional) y tablas (opcional). La bibliografía, pies de figuras, figuras y tablas deberán adecuarse a las normas ya descriptas para los artículos originales. Se incluirán en esta sección los **Consensos, Guías** y **Foros** elaborados por los comités científicos de la Federación Argentina de Cardiología o por grupos de expertos, los cuales deberán cumplir con los lineamientos especificados para esta sección.

4. Imágenes en Cardiología

Pueden corresponder a radiografías, electrocardiogramas, ecografías, angiografías, tomografías computadas, resonancia nuclear magnética, microscopia óptica o electrónica, etcétera. Dichas imágenes deben ser ilustrativas o relevantes desde el punto de vista diagnóstico o clínico, e irán acompañadas de un texto explicativo con la información de mayor importancia, el cual no excederá las 300 palabras. Puede acompañarse de hasta cinco citas bibliográficas (opcional) y no incluirá pies de figuras. Las imágenes deberán permitir una reproducción adecuada e incluir flechas indicadoras en caso necesario. Las imágenes publicadas serán impresas en blanco y negro, y podrán verse en color en la versión electrónica *online*. Todos los símbolos contenidos en las imágenes se explicarán adecuadamente en el texto. Las imágenes en cardiología deberán incluir: a) página frontal; b) texto explicativo; c) figuras (hasta un máximo de tres). La bibliografía y las figuras deberán adecuarse a las normas ya descriptas para los artículos originales.

5. Cartas al Editor

Estarán referidas preferentemente a artículos publicados en la Revista. Tendrán una extensión máxima de 1.000 palabras, pudiendo contener hasta cinco citas bibliográficas. La bibliografía deberá adecuarse a las normas ya descriptas para los artículos originales.

6. Editoriales

La oportunidad y las eventuales características de los editoriales quedan a exclusivo criterio de los Editores de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología.

7. Otros artículos

En esta sección podrán incluirse comentarios bibliográficos, semblanzas o recordatorios, temas de interés cardiológico, herramientas de docencia para la certificación y recertificación, etcétera. La publicación de estas secciones quedará a criterio de los Editores. Los textos no deberán superar las 1.500 palabras.

EVALUACION Y ACEPTACION DE ARTICULOS

Cada artículo recibido será examinado por el Comité de Redacción y por uno o dos revisores designados. Luego de esa revisión se notificará al autor responsable sobre la aceptación (con o sin correcciones y cambios) o el rechazo del manuscrito. Los Editores de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología se reservan el derecho de introducir todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación, con conocimiento de los autores.

En hipertensión arterial:

LERCADIP®

LERCANIDIPINA 10 mg

LERCADIP® 20

LERCANIDIPINA 20 mg

HACEN LA DIFERENCIA

EFICACIA

SELECTIVIDAD

ADHERENCIA



UNICO EN ARGENTINA

- Eficacia durante las 24 horas
- Mejor perfil de Tolerabilidad
- Acción antioxidante cardioprotectora
- Mayor selectividad vascular que otros bloqueantes de los canales de calcio
- Adherencia al tratamiento

PRESENTACIONES:
LERCADIP® 10 - 20 mg:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

VALE + SALUD · PAMI 40% · RECETARIO SOLIDARIO

RECORDATI

GADOR EN CARDIOLOGÍA

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

Filten®

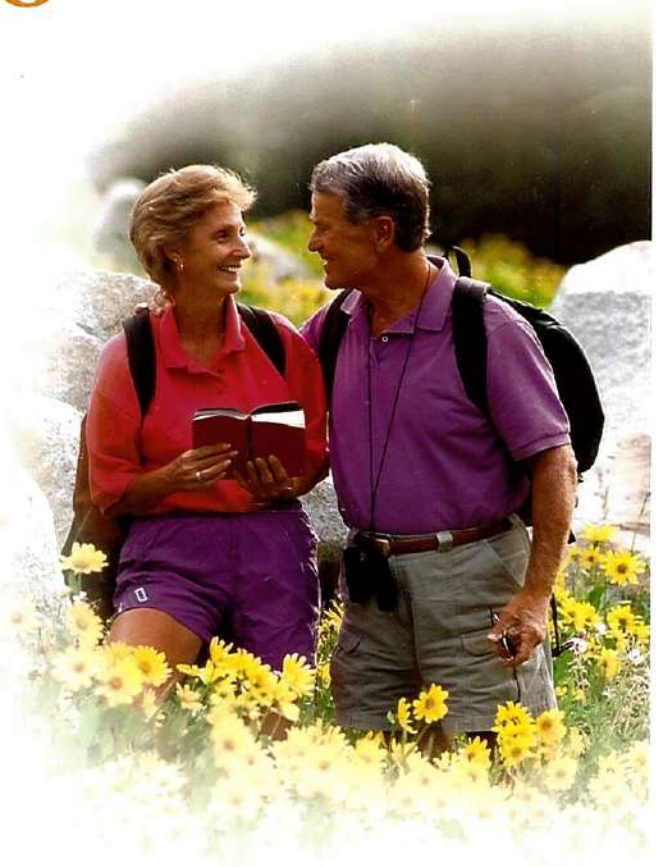
CARVEDILOL 3,125 - 6,25 - 12,5 - 25 - 50 mg

Hipertensión Arterial - Enfermedad Coronaria - Insuficiencia Cardíaca

Vivir bien el futuro

PRESENTACIONES:
CARVEDILOL 3,125 - 6,25 - 12,5 - 25 mg:
Envases con 28 y 56 comprimidos.
CARVEDILOL 50 mg:
Envases con 28 comprimidos.

VALE + SALUD · IOMA · RECETARIO SOLIDARIO



Filten® D

CARVEDILOL 25 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg

Eficacia en Hipertensión Arterial

1 COMPRIMIDO
2 DROGAS
3 MECANISMOS DE ACCIÓN

PRESENTACIONES:
Envases con 28 comprimidos.

VALE + SALUD · RECETARIO SOLIDARIO

Con el respaldo y liderazgo de Gador en Betabloqueantes

GADOR EN CARDIOLOGÍA

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