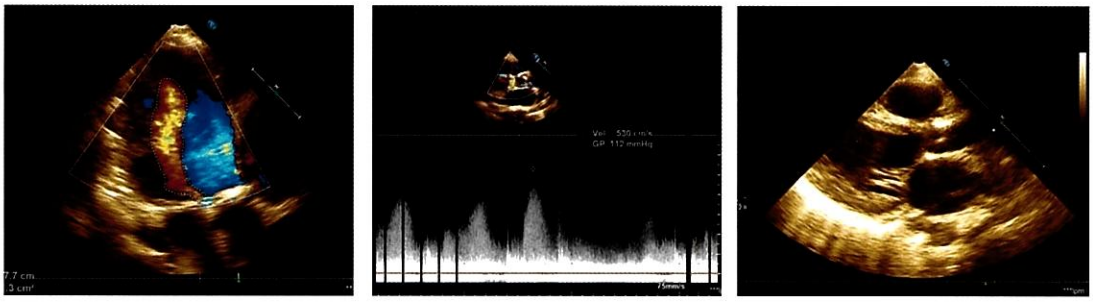
REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología

Vol. 44 | N° 3
Julio - Septiembre
2015

Versión electrónica:
ISSN 1666-5694
www.revistafac.org.ar

Versión impresa:
ISSN 0326-646X



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

Full English text available

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

EDITORIAL
Troponina ultrasensible predictor de riesgo quirúrgico más allá del riesgo inicial? Una perspectiva clínica. *Stella Macín*

ARTÍCULOS DE OPINIÓN
Las escalas de riesgo en cirugía cardíaca. *Sebastián García Zamora y col.*

La calcificación vascular es un marcador de riesgo. *Alberto Caccavo y col.*

ARTÍCULOS DE REVISIÓN
Diabetes y aterotrombosis. Importante impacto en la carga global de morbilidad. *Juan Muntaner y col.*

Influencia del metabolismo sistémico y miocárdico en la recuperación cardíaca post-isquémica. *Romina Hermann y col.*

ARTÍCULOS ORIGINALES
Factibilidad y seguridad de la facilitación con atropina de los estudios de SPECT cardíacos con estrés ergométrico *Miguel Hominal y col.*

Seguridad del ecocardiograma transtorácico para la realización de biopsias endomiocárdicas en post trasplante cardíaco. *Sebastián Wolff y col.*

Troponina ultrasensible como predictor de riesgo en cirugía de revascularización miocárdica por síndrome coronario agudo. *Mariano Camporrotondo y col.*

Percepción de enfermedad en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión arterial. Estudio Piloto. *Adriana Feltri y col.*

CASOS CLÍNICOS
Síndrome de Laubry-Pezzi en un paciente adulto. Reporte de un caso. *Rafael Romero G y col.*

Dos taquicardias isorrítmicas durante la reperfusion de infarto agudo de miocardio. *Oscar Pellizón y col.*

Ergotismo severo asociado al uso de antirretrovirales. *Gastón Mosso y col.*

IMÁGENES
Infarto aislado de ventrículo derecho por oclusión del ramo del margen agudo. *Andrea Barcelo y col.*

ARTÍCULO ESPECIAL
Marcos de referencia para la evaluación del desempeño profesional en el ámbito de trabajo. *Alberto Alves de Lima y col.*

ARTERIOSAN

AMLODIPINA

Eficaz control de la hipertensión arterial (HTA)

ARTERIOSAN PLUS

AMLODIPINA + BENAZEPRIL

Control óptimo de la presión arterial, con mayor protección de órganos blanco

ARTERIOSAN COMPUESTO

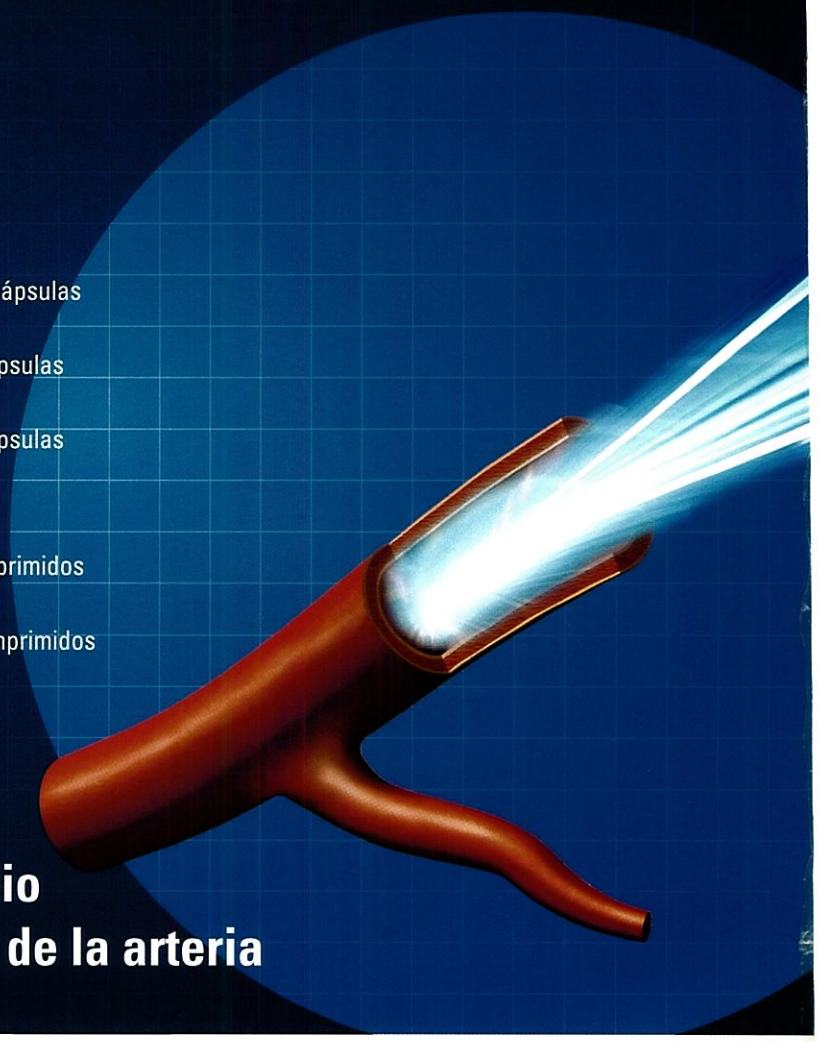
AMLODIPINA + LOSARTÁN

Óptimo control antihipertensivo en un solo comprimido

ARTERIOSAN 5 mg
Amlodipina 5 mg x 30 comprimidos
ARTERIOSAN 10 mg
Amlodipina 10 mg x 30 comprimidos

ARTERIOSAN PLUS 2,5/10
Amlodipina 2,5 mg + Benazepril 10 mg x 30 cápsulas
ARTERIOSAN PLUS 5/10
Amlodipina 5 mg + Benazepril 10 mg x 30 cápsulas
ARTERIOSAN PLUS 5/20
Amlodipina 5 mg + Benazepril 20 mg x 30 cápsulas

ARTERIOSAN COMPUESTO 5/50
Amlodipina 5 mg + Losartán 50 mg x 30 comprimidos
ARTERIOSAN COMPUESTO 5/100
Amlodipina 5 mg + Losartán 100 mg x 30 comprimidos



El bloqueador de calcio que favorece la salud de la arteria

RENOVANDO EL CORAZÓN

CARDIO BERNABO

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

Laboratorios Bernabó
www.laboratoriosbernabo.com

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Volúmen 44 Nº 3
Julio - Septiembre 2015
ISSN 0326-646X

Autoridades de la Revista

Editor en Jefe
Héctor Luciardi

Editor del Suplemento de HTA
Daniel Piskorz

Editores Asociados
Daniel Piskorz
Luis Guzmán
Armando Pacher

Editores Consultores
Gianni Tognoni
Juan Badimon

Gerente Editorial
Raúl J. Bevacqua

REVAFAC
Sofía Berman

Comité Editorial Nacional

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

Comité Editorial Internacional

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

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

Propiedad intelectual Nº 157282

Gerencia Editorial: *Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (011) 4866 5910 / (011) 4862 0935. revista.fac.org@gmail.com*

Editorial FAC: *edifac@fac.org.ar* / **Editor:** *hectorlucasluciardi@gmail.com* / **www.revistafac.org.ar**

Gerente Editorial: *Raúl J. Bevacqua*

Diseño: *Carolina Cugliandolo*

Tirada de esta edición: *5.000 ejemplares*

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

REOVEX

ROSUVASTATINA



SUPERA LAS METAS LIPÍDICAS

- Máxima reducción de LDL y aumento de HDL
- Efectos pleiotrópicos antioxidantes que proveen una cardioprotección adicional
- Redujo la injuria miocárdica en pacientes con síndrome coronario agudo
- Estabiliza la placa aterosclerótica
- Optima tolerabilidad y seguridad

REOVEX 5 **REOVEX 10** **REOVEX 20**

30 comprimidos recubiertos ranurados

pami INSSJP 50% IOMA Recetario Sonrisario pap Programa de ayuda al paciente

Información completa para prescribir

Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)

Baliarda

Vida con salud

www.baliarda.com.ar

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Volúmen 44 Nº 3
Julio - Septiembre 2015
ISSN 0326-646X

Autoridades Mesa Directiva 2015

Presidente
Gustavo Hernán Cerezo

Vicepresidente 1º
Narcisa Gutiérrez

Vicepresidente 2º
Daniel Piskorz

Secretario
Augusto Vicario

Pro-Secretario
Alejandro Amoroso

Tesorero
Fernando Ferraro

Pro-Tesorero
Sebastián Araujo

Vocales
Leonardo Cimerman
Enrique Marcelo Dominé
Irene Ennis
Rosa María Ruffa
Graciela Reyes

Secretarías

Comités Científicos
Daniel Piskorz

Desarrollo de la Red Nacional de RCP
Walter Stoerman

Docencia
Mildren Del Sueldo

Ética
Daniel Peroni

Eventos Científicos
Domingo Pozzer

Informática Médica
Armando Pacher

Subsecretaría de Investigación Básica
Néstor Vita

Subsecretaría de Investigación Clínica
Elena Catalina Lascano

Jerarquización del Acto Médico
Ladislao Endrei

Publicaciones Científicas
Héctor Luciardi

Comités de Subespecialidades

Comité de Arritmias y Electrofisiología
Alfredo Del Río

Comité de Bioingeniería
Gustavo Carranza

Comité de Cardiología Aero-Espacial
Vicente Ciancio

Comité de Cardiología del Ejercicio
Fabio Mennitte

Comité de Cardiología Intervencionista
Pedro Zangroniz

Comité de Cardiología Nuclear
Federico Rovaletti

Comité de Cardiología Pediátrica
Sandra Romero

Comité de Cardiopatía Isquémica
Ramón Suasnabar

Comité de Ciencias Básicas
Nicolás Renna

Comité de Cirugía y Recuperación Cardiovascular
Dario Cardozo

Comité de Ecocardiografía
María Laura Plastino

Comité de Emergencias Cardiovasculares
Carlos De Luca

Comité de Enfermedad de Chagas
Juan Paul Flores

Comité de Enfermedad Vascular Periférica y Stroke
Orlando Del Rosario Roy

Comité de Enfermedades Cardiovasculares en la Mujer
Gustavo Alcala

Comité de Epidemiología y Prevención
Eleonora Montenegro

Comité de Hipertensión Arterial
Mariano Romero Vidomlansky

Comité de Insuficiencia Cardíaca
Daniela García Brasca

Comité de Miocardiopatías
Gustavo Avegliano

Comité de Técnicos y Enfermeros en Cardiología
Andrea Sterzen

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

Vol. 44 de 2015	> Nº **1** · 31 de Marzo > Nº **2** · 30 de Junio > Nº **3** · 30 de Setiembre > Nº **4** · 30 de Noviembre
Suplementos 2015	> Nº **1** · Abstrac del XXXIII Congreso Nacional de Cardiología 2015 > Nº **2** · Toma de posición de La Federación Argentina de Cardiología sobre las nuevas Guías del ACC/AHA y Guías NICE para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica
Suplementos Hipertensión Arterial	> Nº **1** · Hipertensión arterial. Una mirada desde la pared arterial > Nº **2** · Hipertensión arterial. Secundaria

Línea Cardiología

RAFFO

Tu Corazón en buenas manos

Nabratín
Clopidogrel

Nabila
Nebivolol

NOSTER
AMLODIPINA \ VALSARTAN

NOSTER D
AMLODIPINA / VALSARTAN / HCTZ

Alpertan
Valsartan

Alpertan D
Valsartan - HCTZ

COLMIBE
atorvastatina / ezetimibe

LIPIFEN
Atorvastatina

AMUPRUX
Bivalirudina

www.raffo.com.ar

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

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

RAFFO

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA
DE CARDIOLOGIA

Sociedades Federadas

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

Delegaciones

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

Diagnóstico de infarto en 15 minutos
Ahora es posible

Sistema portátil de alta tecnología.
Máxima certeza en el menor tiempo.

Triage Cardiac Panel:
Troponina I, CK-MB y Mioglobina.



Triage BNP: Peptido Natriurético tipo B.
Permite una evaluación de la severidad de la insuficiencia cardíaca.

Triage D Dimer: Dímero D.
Para diagnóstico y evaluación de eventos tromboembolíticos.

Triage SOB: Troponina I, CK-MB, Mioglobina, BNP y Dímero D.

Alere™

Alere S.A.
Tel. 4554-4007 Fax. 4553-2141
info@alere.com.ar
www.alere.com.ar

BRILIQUE
ticagrelor

Máxima efectividad en el Síndrome Coronario Agudo (SCA).

- **BRILIQUE** único inhibidor $P2Y_{12}$ que reduce la mortalidad CV.
- **BRILIQUE** ofrece mayor eficacia sin un incremento de sangrado mayor total.
- **BRILIQUE** demostró mayor rapidez de acción que la droga de referencia.
- **BRILIQUE**: Sugerido como terapia de primera línea en las principales guías



Programa de Ayuda al Paciente Bagó

Presentaciones:
Envases conteniendo
90 mg x 30 y 60 comprimidos.

BRILIQUE® - TICAGRELOR 90 mg - Comprimidos Recubiertos. COMPOSICIÓN: Cada comprimido recubierto contiene: Ticagrelor 90 mg. Excipientes: Manitol, Fosfato dibásico de calcio; Estearato de magnesio; Glicolato sódico de almidón; Hidroxipropilcelulosa; Talco; Dióxido de titanio; Oxido férrico amarillo; Polietilenglicol 400; Hipromellosa 2910., c.s. ACCIÓN TERAPÉUTICA: Código ATC: B01AC24. Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo heparina. INDICACIONES: BRILIQUE®, coadministrado con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (SCA) (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [NSTEMI]) o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [STEMI]), incluyendo pacientes tratados médicamente, y aquellos que se manejan con intervención coronaria percutánea (PCI) o cirugía de bypass de las arterias coronarias (CABG). POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Posología: El tratamiento con BRILIQUE® debe iniciarse con una sola dosis de carga de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg) y luego continuar con 90 mg dos veces al día. Los pacientes que toman BRILIQUE® también deben tomar AAS diariamente, a menos que esté específicamente contraindicado. Después de una dosis inicial de AAS, BRILIQUE® se debe utilizar con una dosis de mantenimiento de AAS de 75-150 mg/día. Se recomienda el tratamiento por hasta 12 meses a menos que la interrupción de BRILIQUE® esté indicada clínicamente. La experiencia más allá de 12 meses es limitada. En los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA), la interrupción prematura con cualquier terapia antiplaquetaria, incluyendo BRILIQUE®, puede dar como resultado un mayor riesgo de muerte cardiovascular o infarto de miocardio debido a la enfermedad subyacente del paciente. Por lo tanto, debe evitarse la interrupción prematura del tratamiento. También deben evitarse los intervalos en la terapia. Un paciente que pierde una dosis de BRILIQUE® debe tomar sólo una pastilla de 90 mg (la dosis siguiente) a su hora programada. Los pacientes tratados con clopidogrel pueden ser cambiados directamente a BRILIQUE® si es necesario. El cambio de prasugrel a BRILIQUE® no se ha investigado. Poblaciones especiales: Población anciana: No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos. Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal. No hay información disponible sobre el tratamiento de los pacientes en diálisis renal y por lo tanto BRILIQUE® no se recomienda en estos pacientes. Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve. BRILIQUE® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave está contraindicado. Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de BRILIQUE® en niños menores de 18 años en la indicación aprobada para adultos. No hay datos disponibles. Modo de administración: Para uso oral. BRILIQUE® puede administrarse con o sin alimentos. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Sangrado patológico activo. Antecedente de hemorragia intracraneal. Insuficiencia hepática moderada a grave. La administración conjunta de ticagrelor con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) está contraindicada, dado que la coadministración puede llevar a un aumento sustancial de la exposición a ticagrelor. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO: Riesgo de hemorragia: En el estudio pivotal de fase 3 PLATO (PLATelet Inhibition and Patient Outcomes, 18.624 pacientes) los criterios de exclusión incluyeron un mayor riesgo de sangrado, trombocitopenia clínicamente importante o anemia, hemorragia intracraneal previa, hemorragia gastrointestinal en los últimos 6 meses o cirugía mayor dentro de los últimos 30 días. Los pacientes con síndromes coronarios agudos tratados con ticagrelor y AAS mostraron un riesgo aumentado de sangrado mayor no relacionado a cirugía de by-pass coronario (CABG), y también un incremento en las hemorragias que requieren atención médica (hemorragias PLATO mayores + menores), pero no se registró una mayor incidencia de hemorragias fatales o potencialmente mortales. Por lo tanto, el uso de BRILIQUE® en pacientes de riesgo mayor conocido para sangrado debe sopesarse contra el beneficio en términos de prevención de eventos aterotrombóticos. Si está clínicamente indicado, BRILIQUE® debe utilizarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes: Pacientes con una propensión a sangrar (por ejemplo, debido a un traumatismo reciente, cirugía reciente, trastornos de la coagulación, sangrado gastrointestinal activo o reciente) El uso de BRILIQUE® está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo, en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave. Pacientes con administración concomitante de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado (por ejemplo, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos [AINES], anticoagulantes orales y/o fibrinolíticos) dentro de las 24 horas de la dosificación con BRILIQUE®. No existen datos con respecto a un beneficio hemostático de transfusiones de plaquetas en pacientes tratados con BRILIQUE®; el ticagrelor plasmático circulante puede inhibir las plaquetas transfundidas. Dado que la administración conjunta de BRILIQUE® con desmopresina no disminuyó el tiempo de sangrado patrón, es poco probable que la desmopresina sea efectiva en el manejo de eventos hemorrágicos. El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido épsilon aminocaproico o ácido tranexámico) y/o factor VIIa recombinante puede aumentar la hemostasia. BRILIQUE® se puede reanudar después de que la causa de la hemorragia haya sido identificada y controlada. Cirugía: Los pacientes deben ser advertidos para informar a médicos y dentistas que están tomando BRILIQUE® antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier medicamento nuevo. En los pacientes de PLATO sometidos a cirugía de by-pass coronaria (CABG), ticagrelor tuvo más sangrado que clopidogrel cuando se suspendió dentro de 1 día antes de la cirugía, pero una tasa similar de sangrado mayor en comparación con clopidogrel después de interrumpir el tratamiento 2 o más días antes de la cirugía. Si un paciente debe someterse a cirugía programada y no se desea el efecto antiplaquetario, BRILIQUE® debe suspenderse 7 días antes de la cirugía. Pacientes en riesgo de eventos bradicárdicos: Debido a las observaciones de pausas ventriculares (mayormente asintomáticas) en un estudio clínico anterior, los pacientes con riesgo aumentado de eventos bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome del seno enfermo, bloqueo AV de 2o o 3o grado o síncope relacionado a bradicardia) fueron excluidos del estudio principal PLATO. Por lo tanto, debido a la experiencia clínica limitada, BRILIQUE® debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Además, se debe tener precaución al administrar BRILIQUE® concomitantemente con medicamentos que inducen bradicardia. Sin embargo, no se observó evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO después de la administración concomitante con uno o más medicamentos que inducen bradicardia (por ejemplo, 96% de beta bloqueantes, 33% de bloqueadores de los canales de calcio diltiazem y verapamilo, y 4% de digoxina). Durante el subestudio de Holter en PLATO, más pacientes tuvieron pausas ventriculares ≥ de 3 segundos con ticagrelor que con clopidogrel durante la fase aguda de sus SCA. El aumento en las pausas ventriculares detectadas por Holter con ticagrelor fue mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) que en la población general del estudio durante la fase aguda del SCA, pero no luego de un mes con ticagrelor o en comparación con clopidogrel. No hubo consecuencias clínicas adversas asociadas con estas diferencias, incluyendo síncope o necesidad de implante de marcapasos, en esta población de pacientes. Disnea: Se informó disnea en 13,8% de los pacientes tratados con ticagrelor y 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel. En 2,2% de los pacientes, los investigadores consideraron la disnea relacionada causalmente con el tratamiento con ticagrelor. Por lo general, ésta es de leve a moderada en intensidad y a menudo resuelve sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Los pacientes con asma/EPOC pueden tener un riesgo absoluto aumentado de disnea con BRILIQUE®. Ticagrelor debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC. El mecanismo fisiopatológico de la aparición de disnea asociado al uso de ticagrelor no ha sido aclarado. Si un paciente refiere disnea nueva, prolongada o empeorada esto debe ser investigado en profundidad y si el tratamiento con BRILIQUE® no es tolerado, debe interrumpirse. Elevaciones de creatinina: Los niveles de creatinina pueden aumentar durante el tratamiento con BRILIQUE®. El mecanismo no ha sido aclarado. La función renal debe controlarse después de un mes y, posteriormente, de acuerdo con la práctica médica de rutina, poniendo especial atención a los pacientes ≥ de 75 años, pacientes con insuficiencia renal moderada/grave y aquellos que reciben tratamiento concomitante con un bloqueante de los receptores de angiotensina. Aumento del ácido úrico: En el estudio PLATO, los pacientes con ticagrelor tuvieron un riesgo mayor de hiperuricemia que los pacientes que recibieron clopidogrel. Se debe tener precaución al administrar ticagrelor a pacientes con antecedentes de hiperuricemia o artritis gotosa. Como medida de precaución, se desaconseja el uso de ticagrelor en pacientes con nefropatía por ácido úrico. Otros: En base a una relación observada en PLATO entre la dosis de mantenimiento de AAS y la eficacia relativa de ticagrelor comparado con clopidogrel, no se recomienda la administración conjunta de BRILIQUE® y altas dosis de AAS de mantenimiento (>300 mg/día. La administración conjunta de BRILIQUE® con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) está contraindicada. La coadministración puede dar lugar a un aumento sustancial de la exposición a BRILIQUE®. Se desaconseja la administración conjunta de ticagrelor con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital), dado que la coadministración puede llevar a una disminución en la exposición y la eficacia de ticagrelor. La administración conjunta de BRILIQUE® y sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, cisaprida y alcaloides del cornezuelo de centeno) no se recomienda, dado que ticagrelor puede aumentar la exposición a estos medicamentos (ver Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción). No se recomienda el uso concomitante de BRILIQUE® con dosis de simvastatina o lovastatina superiores a 40 mg/día. Se recomienda el monitoreo clínico estricto y de laboratorio cuando se administra digoxina concomitantemente con BRILIQUE®. No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de BRILIQUE® con verapamilo y quinidina, medicamentos que son inhibidores potentes de la glicoproteína P (P-gp) e inhibidores moderados del CYP3A4 los cuales podrían aumentar la exposición a ticagrelor. Si no se puede evitar la asociación, su uso concomitante debe realizarse con precaución. REACIONES ADVERSAS: Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con ticagrelor fueron disnea, contusión y epistaxis. Otros: hiperuricemia, confusión, hemorragia intracraneal, mareos, cefalea, parestesias, hemorragia ocular (intraocular, conjuntival, retinal), hemorragia ótica, vértigo, hemoptisis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia por úlcera gastrointestinal, hemorragia hemorroidal, gastritis, hemorragia bucal (incluyendo sangrado gingival), vómitos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, dispepsia, hemorragia retroperitoneal, constipación, sangrado subcutáneo o dérmico, hematomas, erupción cutánea, prurito, hemartrosis, hemorragia del tracto urinario, hemorragia vaginal (incluyendo metrorragia), aumento de la creatinina sanguínea, hemorragia en el sitio de procedimiento, hemorragia post procedimiento, hemorragia, hemorragia por lesión, hemorragia traumática, hipersensibilidad incluyendo angioedema, elevaciones de creatinina, elevaciones de ácido úrico. PRESENTACIONES: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.319. Venta bajo receta. AstraZeneca S.A. Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico. BRILIQUE® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca. Información completa para prescribir: consultar el prospecto (www.bago.com.ar) o comunicarse con Laboratorios Bagó S.A.- Información de Productos - Dirección Médica (011) 4344-2216 infoproducto@bago.com.ar. Disposición ANMAT N°:6350-14. Versión: 2

AstraZeneca

Bagó

Filten® LP

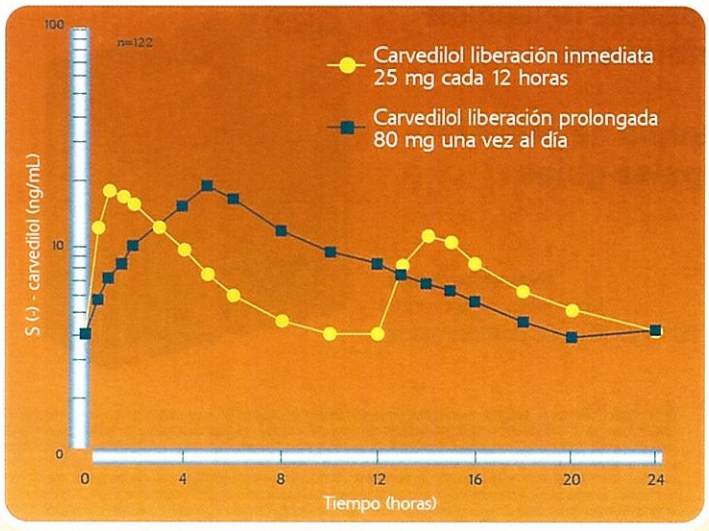
CARVEDILOL 10-20-40-80 MG

75 Gador 1940-2015

MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Primer carvedilol en microgránulos de liberación prolongada

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



Molécula aprobada por FDA



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

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

TOMA 1 DIARIA

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

pami INSSJP 60% IOMA RECETARIO SOLIDARIO

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

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO *Compromiso Argentino*

GADOR EN CARDIOLOGÍA

Gador *Al Cuidado de la Vida*

http://www.gador.com.ar

AYUDA AL CUERPO A DESHACERSE DE SUS IMPUREZAS



FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

EL AGUA DE BAJO SODIO

GLACIAR®
BAJO CONTENIDO DE SODIO

NUESTRA LÍNEA DE TENSIÓMETROS DIGITALES

CITIZEN
Micro HumanTech

SEMIAUTOMÁTICOS



REGISTRO ÚLTIMA MEDICIÓN

CH-308

- Duración de la pila: 1000 mediciones.
- Inflado manual.



REGISTRO ÚLTIMA MEDICIÓN

CH-311

- Con orificio de sujeción para colgar.
- Inflado manual.

AUTOMÁTICOS DE MUÑECA



48 MEMORIAS

CH-605

- Rango de medición: 0-300mmHg.
- Presión y pulso simultáneos.



60 MEMORIAS

CH-618

- Promedio de últimas 3 mediciones.
- Fecha y hora.



GARANTÍA 5 AÑOS ESCRITA

INDICADOR DE ARRITMIA

CH-657

- Promedio de últimas 3 mediciones.
- Detector de movimiento.

AUTOMÁTICOS DE BRAZO



GARANTÍA 5 AÑOS ESCRITA

90 MEMORIAS

CH-452

- Promedio de últimas 3 mediciones.
- Duración de la pila: 1000 mediciones.



GARANTÍA 5 AÑOS ESCRITA

INDICADOR DE ARRITMIA

CH-456

- Con Guarda brazalete.
- Detector de movimiento.



GARANTÍA 5 AÑOS ESCRITA

INDICADOR DE ARRITMIA

CH-453

- Promedio de últimas 3 mediciones.
- Detector de movimiento.

Certificados y avales:

CERTIFICADO FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA cardio

A.N.M.A.T
ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

➤ *¡Seguinos!*

/SILFABARGENTINA

SILFAB
CUIDAMOS TU SALUD

www.silfab.com.ar

"LEA ATENTAMENTE LAS INSTRUCCIONES DE USO. ANTE LA MENOR DUDA CONSULTE A SU MÉDICO".

GLIOSARTAN

TELMISARTAN 40/80 mg

Protección cardíaca y vascular comprobadas



EN VADEMECUM pami 60%

EN VADEMECUM IOMA

Gliosartan 40 y 80:
comprimidos x 28.

Programa de Ayuda al Paciente Bagó

Bagó



Rosustatin®

Máxima protección de la pared arterial

PRESENTACIONES

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

Descuento PAMI 50%

Producto en IOMA

PAP Preserfar Administración de Promociones

VALE+ SALUD

Recetario Solidario

AstraZeneca

Para mayor información comunicarse con Departamento Médico: 4460-9100

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

Comercializado por

Montpellier

TRADICION Y FUTURO EN LA TERAPEUTICA ARGENTINA



Juntos para restablecer y preservar la salud de sus pacientes

Montpellier

TRADICION Y FUTURO EN LA TERAPEUTICA ARGENTINA

www.montpellier.com.ar

SereCol3

Fitoesteroles
+
Omega 3
+
Extra Calcio
Natural









FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

LA SERENISIMA
la verdad láctea

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

Dos anclas

Light

SAL LIGHT DOS ANCLAS,

EL SABOR DE UNA VIDA MÁS SANA!



WWW.DOSANCLAS.COM.AR

CONSIDERE LA ENFERMEDAD DE FABRY ANTE UN PACIENTE CON HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA (HVI)

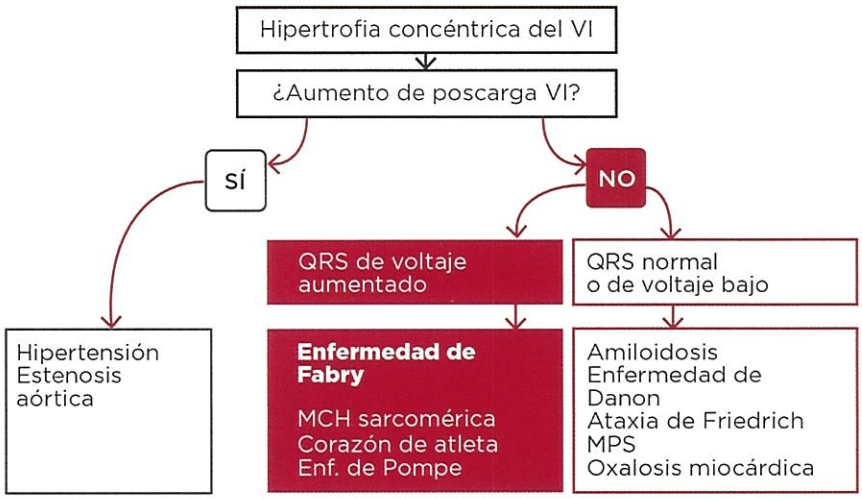


La Enfermedad de Fabry es un trastorno de acumulación lisosomal, originado por la deficiencia de α-galactosidasa A, que conduce a la alteración funcional de distintos sistemas y órganos, entre ellos el sistema cardiovascular. [1,2]

Signos & síntomas: [3]

- Hipertrofia Ventricular Izquierda
- Miocardiopatía
- Alteraciones de la conducción
- Valvulopatía aórtica y mitral
- Insuficiencia cardíaca

Diagnóstico diferencial de HVI





Diagnóstico temprano

Resulta fundamental para que un tratamiento precoz evite daños irreversibles en estos sistemas.

Métodos diagnósticos: [1,6,7]
- Gota de sangre seca en papel de filtro
- Estudio genético-molecular.

0800 222 7447 (SHIRE) www.shireargentina.com.ar

Shire

References: 1.Barbey F, Hayoz D, Widmer U, Burnier M. Efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents. 2004;2(4):277-286. 2.Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest. 2004;34(3):236-242. 3. Gollomitsos C, et al. Br J Cardiol. 2012;19:41-45. 5.Brady RO, Schiffmann R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. JAMA. 000;284(21):2771-2775. ; 4. Linhart A. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 20. 5. Linhart A, et al. Eur Heart Jour 2007; 28:1228-1235 6 Brady RO, Schiffmann R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. JAMA. 000;284(21):2771-2775. 7. Mehta A. Agalsidase alfa: specific treatment for Fabry disease. Hosp Med 2002;63:347-50

ARG/C-APROM/REP/15/0025 Febrero 2015 Material exclusivo para médicos matriculados

NICORVAS

valsartan 80/160 mg

MÁXIMA PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR

Un buen antihipertensivo no debería permitir que se deterioren

Ni corazón, Ni vasos



- **NICORVAS REDUCE EFICAZMENTE** la presión Arterial elevada.
- **NICORVAS MEJORA SIGNIFICATIVAMENTE** la H.V.I.
- **NICORVAS FAVORECE LA PRODUCCIÓN DE OXIDO NITRICO** protegiendo la pared de la arteria.
- **NICORVAS EVIDENCIA MENOR INCIDENCIA** de Accidente Cerebro Vascular.
- **NICORVAS FAVORECE LA ADHERENCIA** del paciente al tratamiento.
- **NICORVAS BRINDA UNA DOSIS FLEXIBLE** adaptable a cada paciente.

UNA TOMA DIARIA



Nicorvas A y Diur: **PAMI 50%**

Nicorvas 80 y 160: **PAMI 60%**

Recetario Solidario

Línea Cardiometabolismo

TEMIS LOSTALO
Excelencia farmacéutica

QUESO
Saint Paulin Light

SIN SAL AGREGADA

TE AYUDAMOS A PROTEGER TU SALUD CARDIOVASCULAR

50% menos grasa*

30% menos calorías*



* que el Saint Paulin traidicional

FÁCIL DIGESTIÓN
USO PARA DIVERSAS PREPARACIONES

LA SERENISIMA la verdad láctea

PINER

BODEGA
PASTOR MANFREDI



PRIMERA MARCA MUNDIAL

Nacida en Argentina de vinos varietales con Poder Antioxidante Total Certificado

Avalado por
FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

Nuestros **Viñedos** están ubicados en Maipú, Mendoza.

Este **Terruño** nos permite alcanzar los más altos estándares de calidad, en donde la genética de cada varietal expresa su mayor potencial sensorial y de contenido en Polifenoles.

Nuestro **enólogo** cuida que la evolución de las uvas en la planta sea óptima, porque allí nace el vino, con recursos naturales que le brindan a la uva una elevada expresión varietal.

www.vinospiner.com.ar

VENTA Y REPRESENTACIÓN. José Alovatti
Cel. (+54 11) 15 3016 5851 / Tel. (+54 11) 2054 1333 / josealovatti@vinospiner.com.ar

VASEXTEN

LOSARTAN 50 mg - 100 mg

VASEXTEN-D

LOSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA 50/12,5 mg - 100/25 mg



Mejor control de la presión arterial

PRESENTACIONES:

VASEXTEN 50 mg - Losartán 50 mg
x 30 Comprimidos recubiertos
VASEXTEN 100 mg - Losartán 100 mg
x 30 Comprimidos recubiertos

VASEXTEN-D 50 mg Losartán 50 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg
x 30 Comprimidos recubiertos
VASEXTEN-D 100 mg Losartán 100 mg + Hidroclorotiazida 25 mg
x 30 Comprimidos recubiertos

RENOVANDO EL CORAZÓN

CARDIO BERNABO

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

Laboratorios Bernabó
www.laboratoriosbernabo.com

EPSA

LOGÍSTICA Y DISTRIBUCIÓN

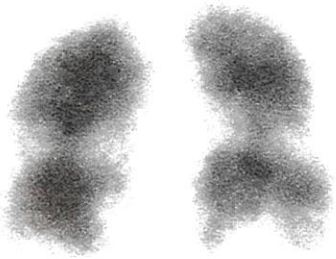
CORREO PRIVADO
R.N.P.S.P. N° 208

- **BOLSINES**
- **PAQUETERÍA**
- **DEPÓSITO LOGÍSTICO APROBADO POR ANMAT**
- **DISTRIBUCIÓN ESPECIALIZADA**



HABILITACIÓN
ANMAT

Visite nuestra página web: www.epsared.com.ar
Mail: directorio@epsared.com.ar - Tel: (011) 4687-5457
Oliden 2669 - Capital Federal (1440) - Argentina



Bayer HealthCare

¿LA HIPERTENSIÓN PULMONAR PUEDE CURARSE?

Hay 5 tipos de HP:

1. HAP (Hipertensión Arterial Pulmonar)
2. HP asociada a enfermedad cardíaca izquierda
3. HP asociada a enfermedad Respiratoria y/o hipoxemia
4. HPTEC (HP tromboembólica crónica)
5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales

Solamente la HPTEC tiene posibilidad de cura quirúrgica: La Endarterectomia Pulmonar

L.AR.GM.07.2014.0410

UN CENTELLOGRAMA PULMONAR V/Q NORMAL DESCARTA LA HPTEC

GUIAS ESC/ERS 2009

Asociación Internacional de HPTEC
www.cteph-association.org

HPTEC

Busquemos la HPTEC para tener una posibilidad de cura quirúrgica

GADOLIP®

ÁCIDO FENOFÍBRICO 45 Y 135 MG

BALANCE DEL PERFIL LIPÍDICO

75 Gador 1940-2015

FDA

APROBADO POR FDA PARA UTILIZAR EN COMBINACIÓN CON ESTATINAS

INNOVACIÓN TECNOLÓGICA CON EVOLUCIÓN TERAPÉUTICA

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





1 TOMA DIARIA

INDICADO EN: [1]

Hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta.

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

Tratamiento de la hipertrigliceridemia severa.

PRESENTACIONES:

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

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

pami 60% INSSJP

RECETARIO SOLIDARIO

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

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO
Compromiso Argentino

GADOR EN CARDIOLOGÍA

Gador
Al Cuidado de la Vida

http://www.gador.com.ar

Manteca

Light

untable

Fuente de Vitaminas A y E

60% menos calorías y grasa

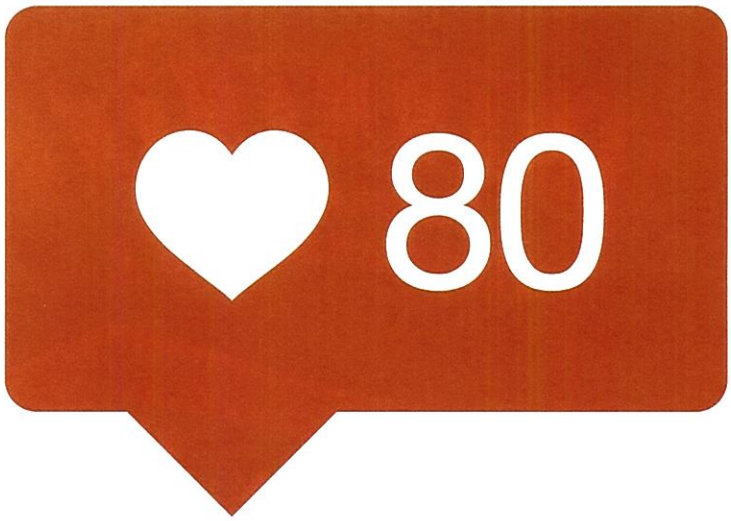


90% menos de colesterol que una manteca tradicional.

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

LA SERENISIMA la verdad láctea

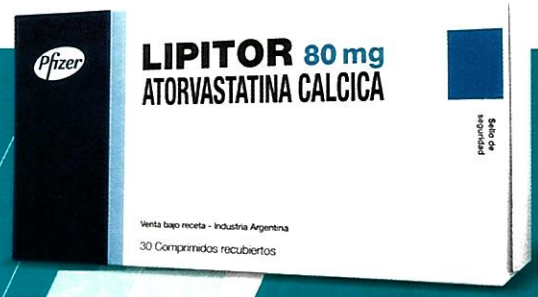
PRESENTAMOS LIPITOR 80 mg



El líder marca el camino

Lipitor 80mg x 30 comp.

Pfizer



LIPITOR 80
atorvastatina cálcica
comprimidos recubiertos

Publicación oficial trimestral de la
Federación Argentina de Cardiología

Volúmen 44 N° 3. Julio - Septiembre 2015

EDITORIALES

125-127 Troponina ultrasensible predictor de riesgo quirúrgico más allá del riesgo inicial? Una perspectiva clínica
Palabras clave: Troponinas. Riesgo quirúrgico. Predictores
Ultrasensitive Troponin surgical risk predictor beyond the initial risk? A clinical perspective
Keywords: Troponins. Surgical Risk. Predictors
Stella M Macín (Corrientes, *ARGENTINA)*

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

128-129 Las escalas de riesgo en cirugía cardíaca
Palabras clave: Escala de riesgo. Cirugía cardíaca. Escala ACEF
Risk scores in cardiac surgery
Keywords: Risk scores. Cardiac surgery. ACEF score
Sebastián García Zamora, Ricardo Pérez de la Hoz (Buenos Aires, *ARGENTINA)*

130-132 La calcificación vascular es un marcador de riesgo
Palabras clave: Calcificación coronaria. Mortalidad. Calcificación vascular
Vascular calcification is a risk marker
Keywords: Coronary calcification. Mortality. Vascular calcification
Alberto Caccavo, Ruben L Brodsky, Francisco Caccavo (Buenos Aires, *ARGENTINA)*

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

133-138 Diabetes y aterotrombosis. Importante impacto en la carga global de morbilidad. Mecanismos fisiopatológicos involucrados
Palabras clave: Diabetes. Trombósis. Ateroesclerosis. Inflamación
Diabetes and atherothrombosis. Major impact on the global burden of disease. Pathophysiological mechanisms involved
Keywords: Diabetes. Thrombosis. Atheroesclerosis. Inflammation
Juan Muntaner, Rubén Roggia, Juan José Badimon (Tucumán, *ARGENTINA*)

139-145 Influencia del metabolismo sistémico y miocárdico en la recuperación cardíaca post-isquémica
Palabras clave: Metabolismo. Miocardio. Isquemia. Reperfusión
Influence of systemic and myocardial metabolism in post-ischemic heart recovery
Keywords: Metabolism. Myocardium. Ischemia. Reperfusion
Romina Hermann, María Gabriela Marina Prendes, Alicia Varela (Buenos Aires, *ARGENTINA)*

ARTÍCULOS ORIGINALES

146-149 Factibilidad y seguridad de la facilitación con atropina de los estudios de SPECT cardíacos con estrés ergométrico
Palabras clave: Atropina. Pruebas de esfuerzo insuficientes. SPECT
Feasibility and safety of atropine use in patients with insufficient heart rate during exercise myocardial perfusion SPECT
Keywords: Atropine. Stress test. SPECT
Miguel Hominal, Ricardo Ferrer, Gerardo Zapata, Jorge López (Santa Fe, Rosario, ARGENTINA)

150-155 Seguridad del ecocardiograma transtorácico para la realización de biopsias endomiocárdicas en post trasplante cardíaco
Palabras clave: Biopsia endomicardica. Ecocardiograma transtoraxico. Trasplante cardíaco
Transthoracic echocardiogram safety for the performance of endomyocardial biopsies in post heart transplant
Keywords: Transthoracic echocardiogram. Endocardial biopsies. Heart transplant
Sebastián Wolff, Manuel Rodriguez, David E Wolff, Sergio Perrone, Guillermo Bortman, Burgos Claudio (Mendoza, *Mendoza*, ARGENTINA)

Syncrocor®

Nebivolol 5 - 10 - 20 mg

Un nuevo estándar en protección cardiovascular.

Doble mecanismo: betabloqueante y vasodilatador periférico.
Cheng JWM Clin THer2009; 31: 447 - 62

Eficaz **control** del **paciente hipertenso.**
Kamp O et al. Am J Cardiol 2003; 92: 344-348

Ventajas en el **tratamiento antihipertensivo** frente a los beta bloqueantes convencionales.
Kampus P et al. Hypertension 2011; 57

Disminuye la **morbi-mortalidad** en el paciente con **Insuficiencia Cardíaca.**
Kamp O et al. Am J Cardiol 2003; 92: 344-348

Mejora significativamente la **función endotelial.**
Simova II et al. Exp Clin Cardiol 2009; 14: 45- 9

Mejora significativamente la tasa de disfunción sexual con respecto a otros antihipertensivos.
Garcia-Giralda Ruiz y cols. Hipertensión (Madr)2007;24(6):231-8.



Nueva presentación de
5 mg x 56 comprimidos

PRESENTACIONES:
SYNCROCOR® 5 mg por 28 y 56 comprimidos
SYNCROCOR® 10 y 20 mg por 28 comprimidos

50% pami IOMA

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

IVAX TEVA CardioMetabolismo
Group Member

Publicación oficial trimestral de la
Federación Argentina de Cardiología

Volúmen 44 Nº 3. Julio - Septiembre 2015

156-163 Troponina ultrasensible como predictor de riesgo en cirugía de revascularización miocárdica por síndrome coronario agudo
Palabras clave: Cirugía coronaria. Enfermedad coronaria. Infarto agudo de miocardio

Ultrasensitive troponin as a predictor of risk for coronary artery bypass surgery for acute coronary syndrome
Keywords: Coronary artery bypass graft. Coronary artery disease. Acute myocardial infarction
Mariano Camporrotondo, Juan C Espinoza, Juan P Costabel, Mariano Benzadon, Juan Camou, Mariano Vrancic, Fernando Piccinini, Daniel Navia (*Buenos Aires*, ARGENTINA)

164-169 Percepción de enfermedad en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión arterial. Estudio piloto
Palabras clave: Percepción enfermedad. Diabetes. Hipertensión arterial

Perception of disease in patients with type 2 diabetes and arterial hypertension. Pilot study
Keywords: Perception of disease. Diabetes. Arterial hypertension
Adriana Feltri, Carlos Ventura, Eduardo Gallucci, José M Quiroga, José Allevato, Enrique Bavio, Francisco A Mansilla, Pablo A Olavegogeascoechea (*Cipolletti, Río Negro*, ARGENTINA)

CASOS CLÍNICOS

170-172 Síndrome de Laubry-Pezzi en un paciente adulto. Reporte de un caso
Palabras clave: Laubry. Insuficiencia aórtica. Defecto septal

Laubry-Pezzi syndrome in a adult patient. A case report
Keywords: Laubry. Aortic regurgitation. Septal defect
Rafael Romero González, José Pedroso Rodríguez, Yasser Colao Jiménez, Frank D Padrón Martínez (La Habana, CUBA)

173-175 Dos taquicardias isorritmicas durante la reperfusion de infarto agudo de miocardio
Palabras clave: Infarto agudo de miocardio. Taquicardia con QRS angosto. Taquicardia con QRS ancho. Taquicardia ventricular

Two isorhythmic tachycardia during reperfusion in acute myocardial infarction
Keywords: Acute myocardial infarction. Narrow QRS tachycardia. Wide QRS tachycardia. Ventricular tachycardia
Oscar A Pellizzón, Mario D Gonzalez, Lucas Arias, Gabriel Tissera* (Santa Fe, Rosario, ARGENTINA)

176-179 Ergotismo severo asociado al uso de antirretrovirales
Palabras clave: Ergotismo. Antirretrovirales. Ergotamina. Acrosindrome

Severe ergotism associated with the use of antiretroviral
Keywords: Ergotism. Antiretroviral. Ergotamine. Acrosyndrome
Gastón F R Mosso, Noemí Saldeña, Eduardo Delgado Pereyra (Mendoza, ARGENTINA)

IMÁGENES

180-181 Infarto aislado de ventrículo derecho por oclusion del ramo del margen agudo

Isolated right ventricular infarction by occlusion of acute marginal branch
Andrea del Rosario Barceló, María Paula Dumas, Mariano Andrés Castoldi (Santa Fe, Argentina)

ARTÍCULO ESPECIAL

182-187 Marcos de referencia para la evaluación del desempeño profesional en el ámbito de trabajo
Palabras clave: Marco de referencia. Evaluación. Contexto de trabajo. Mini CEX. Desempeño profesional

Frameworks for performance assessment in the workplace
Keywords: Frame of references. Assessment. Workplace-based. Mini CEX. Clinical competence
Alberto E Alves de Lima, Juan P Costabel (Buenos Aires, ARGENTINA)

XXXIV Congreso Nacional de Cardiología

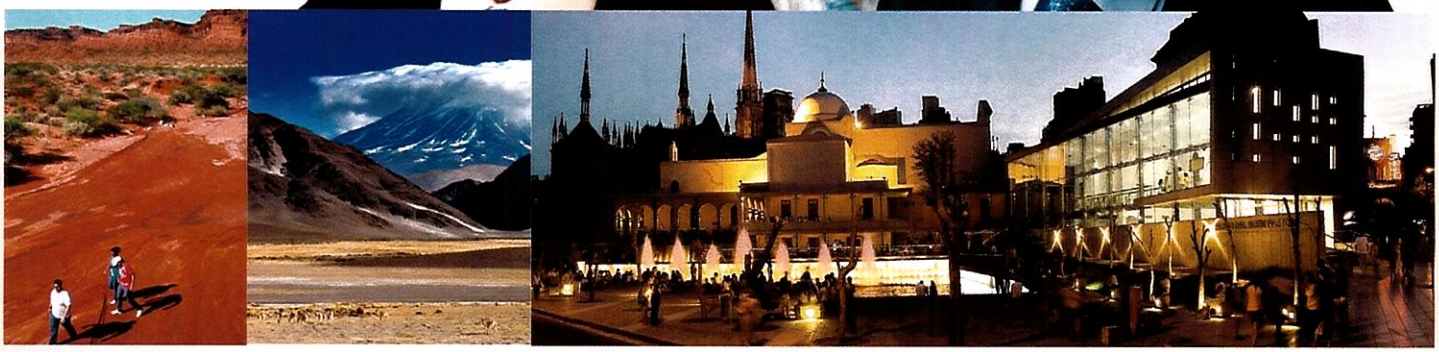
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

22 al 24 de Mayo de 2016

Complejo Ferial Córdoba. Córdoba - Argentina

Invitados extranjeros confirmados





Organiza Región Centro:

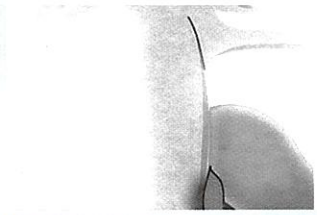
Sociedades de Cardiología de Catamarca, Córdoba y La Rioja

mci

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

www.facebook.com/CNCFAC

@CNCFac



Línea Cardiovascular Servier

La innovación al servicio del progreso en cardiología

SERVIER

Perindopril 5 mg y 10mg:
IECA de potencia y protección comprobadas

COVERENE 5mg 10mg Perindopril

Perindopril 5 mg + Amlodipina 5 mg • Perindopril 5 mg + Amlodipina 10 mg
Perindopril 10 mg + Amlodipina 5 mg • Perindopril 10 mg + Amlodipina 10 mg:
Potencia antihipertensiva de 24 hs. y protección cardiovascular única en 1 solo comprimido al día

COVERAM 5 10 5 10
PERINDOPRIL + AMLODIPINA

Indapamida 1.5 mg:
Poder antihipertensivo, metabólicamente neutral

NATRILIX SR
INDAPAMIDA 1,5 MG
1 COMPRIMIDO DIARIO

Perindopril 2.5 mg + Indapamida 0.625 mg
Perindopril 5 mg + Indapamida 1.25 mg
Perindopril 10 mg + Indapamida 2.5 mg:
La asociación con un diurético que logra el control de la PA en forma sostenida las 24 hs. reduciendo la mortalidad a 10 años

Preterax
PERINDOPRIL + INDAPAMIDA

Ivabradina 5 mg y 7,5 mg bid:
Mejora el pronóstico y los síntomas en pacientes con Insuficiencia Cardíaca y Enfermedad Coronaria con disfunción ventricular

Procoralan
IVABRADINA

Trimetazidina 35 mg:
Potente eficacia antiisquémica y antianginosa para optimizar el metabolismo cardíaco en pacientes coronarios[1,2,3]

VASTAREL LP
Trimetazidina 35 mg
2 comprimidos diarios

Gliclazida 60 mg:
Control glucémico superior, seguridad cardiovascular y protección renal, con hasta 2 comprimidos al día

DIAMICRON MR 60
GLICLAZIDA 60 mg

Especialidades Medicinales autorizadas por el Ministerio de Salud. Directora Técnica: Nayla Sabbatella. Farmacéutica.
Coveram: certificado Nº 55963. **Coverene:** certificado Nº 42399. **Natrilix SR:** certificado Nº 45491. **Preterax:** certificado Nº 47504.
Procoralan: certificado Nº 53145. **Diamicron MR 60:** certificado Nº 36246. **Vastarel LP:** certificado Nº 37068.

1. Szwed H et al. Eur Heart J 2001;22(24):2267-74. 2. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Clin Drug Invest. 1997;13:8-14. 3. Kim J, et al. Effects of trimetazidine therapy in acute myocardial infarction patients; from Korean Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR) 2013. Clin Res Cardiol. 2013;102:915-922.

SERVIER ARGENTINA S.A.
Av. del Libertador 5926 piso 8. CABA. Tel: 4706-5800

Gador 75 1940-2015

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

Xelevia®
SITAGLIPTINA



PRESENTACIONES:

XELEVIA® 100mg
Envases conteniendo 28 comprimidos

XELEVIA® 50mg
Envases conteniendo 28 comprimidos

XELEVIA® 25mg
Envases conteniendo 28 comprimidos

Xelevia® Met
SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO



PRESENTACIONES:

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

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

XELEVIA® MET 50/500mg
Envases conteniendo 28 comprimidos

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

pami 50% INSSJP | PAP Preserfar Administración de Prestaciones | Recetario Solidario

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

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO *Compromiso Argentino*

GADOR EN DIABETES

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

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(3): 125-127

Editorial

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

Troponina ultrasensible predictor de riesgo quirúrgico más allá del riesgo inicial? una perspectiva clínica

Ultrasensitive Troponin surgical risk predictor beyond the initial risk? a clinical perspective

Stella M Macín

Instituto de Cardiología JF Cabral Corrientes

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 17 de agosto de 2015
Aceptado el 25 de agosto de 2015
Online el 30 de septiembre de 2015
www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Troponinas
Riesgo quirúrgico
Predictores

Keywords:
Troponins
Surgical Risk
Predictors

Las troponinas son marcadores específicos de daño miocárdico y se utilizan en la práctica clínica desde hace más de 20 años, inicialmente como marcador de angina inestable[1]; posteriormente para estratificación de riesgo y guiar la terapia de pacientes con síndrome coronario agudo[2]; luego fueron incluidas en la definición de infarto de miocardio[3-5], y finalmente como una herramienta diagnóstica fundamental en los servicios de urgencias[5,6], como importante marcador diagnóstico y pronóstico, incluso en pacientes asintomáticos así como para estratificar riesgo en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica[7], siendo éstas el estándar de oro para evaluación bioquímica de lesión miocárdica en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo[3,5].

Zoni y col mostraron que la troponina fue excelente marcador de riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo, ya que un valor >0,02 ng/ml incrementó el riesgo en dos veces, utilizando la troponina T de cuarta generación. La misma representa el insulto del musculo cardiaco a accidentes de placa previos, o alta sensibilidad del musculo cardiaco a la erosión o rotura de placa[8].

La nueva generación de troponinas, de quinta generación o ultra sensibles (TnTus), tiene un límite de detección más bajo, de 14 ng/l, comparada con la cuarta generación; tienen mejor sensibilidad clínica para la detección de injuria miocárdica, incluyendo infarto agudo de miocardio, identificando uno de cada cinco pacientes, 21,8% que previamente no eran detectados con las troponinas de cuarta generación, que tenían un mínimo incremento entre 14 y 49 ng/dl. Cuando se compara los pacientes con troponina <14 con aquellos entre 14 y 49, estos últimos más frecuentemente tuvieron estenosis coronaria significativa y función ventricular izquierda deprimida[9]. Estos datos provienen del estudio ***SWEDEHEART***, de 10.476 pacientes con una TnTus entre 14 ng/l y 49 ng/l, grupo denominado "troponina negativa" usando métodos convencionales, las TnTus reclasificaron 18,2% de las anginas inestables en infarto, revelando la sensibilidad incrementada de las mismas. Sin embargo, la mayoría pacientes con un valor anormal no tenían un infarto, aumentando las preocupaciones justificadas sobre la baja especificidad para el diagnóstico[10]. Son estos falsos positivos? Tal vez, desde el punto de vista de un evento coronario isquémico agudo, pero es evidente que, tales aumentos de TnTus no son benignos, los Investigadores del ***SWEDEHEART*** mostraron que el riesgo de mortalidad comenzó a aumentar con valores por encima del umbral de 14 ng/l, independiente del diagnóstico, incluyendo mujeres e individuos de edad avanzada. Por tanto, independientemente de que el diagnóstico fuese infarto, los pacientes con un valor de troponinas ultrasensibles anormal, son de hecho, de mayor riesgo y deben ser considerados como tales[9,10].

Nacke y col, mostraron que los valores de TnTus al ingreso, tuvieron mayor exactitud diagnóstica en comparación con los cambios relativos y absolutos obtenidos con la segunda medición; sin embargo, debido a su baja especificidad se requieren puntos de corte mayores al percentilo 99 recomendado. En el área bajo la curva para detección de infarto el punto de corte fue 38 ng/L[11].

Los trabajos de Celik y col[12], Haaf y col[13], mostraron que la

Autor para correspondencia: **Dra Stella Macín.** Instituto de Cardiología JF Cabral Corrientes. Bolivar 1334. Corrientes, Argentina.
e-mail: macinucic@hotmail.com

elevación de este biomarcador predice mortalidad o eventos cardiacos mayores, punto final compuesto de muerte, infarto no fatal y revascularización. Altamente sensible y específico de daño miocárdico, ha mostrado predecir el resultado del paciente antes y después de la cirugía de revascularización coronaria electiva[7,14].

Las Guías europeas recomiendan en pacientes de alto riesgo, con una puntuación de riesgo GRACE >140 o con al menos un importante criterio de alto riesgo, una estrategia invasiva precoz dentro de las 24 horas[5]. Esto implica que la angiografía se realice dentro de las primeras 24 horas, y las americanas entre 12 a 24 horas.

Los pacientes que son llevados a cirugía en el marco de un síndrome coronario agudo sin ST, representan aproximadamente 10% del total de la población sometidos a cinecoronariografia, y constituyen un subgrupo de pacientes de mayor riesgo. Siendo controvertido el tiempo óptimo desde el evento índice a la cirugía de revascularización miocárdica[5].

Existen numerosos ensayos mostrando el valor pronóstico en pacientes luego de la cirugía de revascularización miocárdica[14,15], pero muy pocos antes de la misma, y menos aún con troponinas ultrasensibles[7].

Thielman y col mostraron que la troponina I elevada en el preoperatorio, se asoció con incremento en la mortalidad operatoria y eventos adversos después de la cirugía de revascularización, y el subgrupo de pacientes con valores de troponina mayor a 1,5 ng/mL, mostro mayor estancia hospitalaria, menor gasto cardiaco y mayor mortalidad intra-hospitalaria y a 6 meses, siendo un predictor independiente[16].

Véase el artículo original publicado en páginas 146-149

Camporrotondo y col mostraron que, en el contexto de la cirugía de revascularización miocárdica y el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, la TnTus positiva se asoció a mayor morbilidad postoperatoria, con mayor estancia hospitalaria y fibrilación auricular, sin impactar en la mortalidad ni en la tasa de eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento alejado, demorar la cirugía coronaria en los pacientes con TnTus positiva no resultó beneficiosa, y podría incrementar el uso de recursos económicos[17].

Hay cuatro aspectos relevantes a discutir sobre estos resultados. El primero es lo novedoso del estudio, y fundamentalmente el haber utilizado TnTus previas a la cirugía de by pass, donde el riesgo va más allá del valor pronóstico inicial del síndrome coronario agudo en sí, ya que estratifica pacientes con mayores complicaciones en el postoperatorio, como la fibrilación auricular o aquellos en que el pico TnTus fue dentro de las 72 horas previas a la cirugía, y mayor accidente cerebrovascular preoperatorio.

El segundo, muestra los excelentes resultados que tiene la cirugía de revascularización miocárdica en nuestro país, en este grupo de pacientes con infarto sin elevación del segmento ST, considerando que ésta actualmente, queda reservada para pacientes con score SYNTAX más alto, de mayor riesgo, aun aquellos pacientes troponina positiva. A diferencia de estudios previos, que utilizaron troponinas de primera a cuarta generación, donde la mortalidad fue mayor, Camporrotondo y col en esta serie, mostraron que la TnTus, no fue predictor de mortalidad, probablemente los puntos de corte tan bajos, incrementan la sensibilidad y captan un número importante de pacientes con necrosis miocárdica mínima que tal vez influyen en los resultados, pero el número reducido de la muestra no impactan en mortalidad[17].

El tercer aspecto relevante del trabajo es que las troponinas predijeron disfunción ventricular izquierda preoperatoria, condición asociada al remodelado post infarto, que influye en el pronóstico, tanto a corto como a largo.

Finalmente llama la atención, el mayor número de ACV preoperatorio, en pacientes con pico de TnTus dentro de 72 horas de la cirugía, dado que la utilización de anticoagulación ha reducido marcadamente esta complicación, 18,8 comparado con 1,6%, tal vez exprese mayor deterioro de la función en este grupo de pacientes. Y otro dato interesante que se desprende del trabajo es la posibilidad de realizar la cirugía dentro de las 72 horas, con buenos resultados, siendo que la tendencia siempre fue diferir la misma, al menos siete días del evento índice[17].

Es fundamental recordar que un valor anormal TnTus sólo informa la presencia de necrosis miocárdica, no su mecanismo; reflejando múltiples mecanismos involucrados como enfermedad de múltiples vasos y tonco de la coronaria izquierda, deterioro de la función ventricular y presencia de otras co-morbilidades como insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, insuficiencia renal, entre otras[18,19]. Los médicos deben considerar cuidadosamente el diagnóstico diferencial para un valor anormal TnTus, tal como lo hacen por valores anormales de otras pruebas diagnósticas y sólo hacer un diagnóstico de infarto agudo de miocardio, si hay evidencia de isquemia miocárdica, y recordar que es importante para el diagnóstico post operatorio de infarto, y estratificación de riesgo[6,10].

A la luz de estos hallazgos, se recomienda una evaluación práctica y secuencial del paciente, que integre factores de riesgo clínicos con biomarcadores, individualizando el riesgo de cada paciente, con oportunidad de iniciar terapia médica o proceder a la revascularización coronaria, eligiendo las técnicas quirúrgicas y anestésicas específicas que mejor se adapten a la condición peri operatoria del paciente[20,21] , y considerando la investigación de Camporrotondo y col en esta revista, estos biomarcadores resultarían de suma utilidad para estratificar el riesgo antes, durante y después de la cirugía, así como para valorar el tiempo óptimo para la realización de la misma. Las TnTus deberían ser agregados a los score de riesgo quirúrgico[5,10,17].

BIBLIOGRAFÍA

1. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. N Engl J Med.**1992**; 327: 146-50.
2. Bardaji A, Cediel G, Carrasquer A, et al.Troponina elevada en pacientes sin síndrome coronario agudo. Rev Esp Cardiol **2015**; 68: 469-76.
3. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. Nat Rev Cardiol **2013**; 10 (11): 623-34.

4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J **2012**; 33: 2551-67.
5. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. http://www.escardio.org/guidelines
6. Luciardi H. Rol creciente de las troponinas cardíacas como multimarcadores. Rev Fed Arg Cardiol **2012**; 41 (3): 149-150.
7. Paparella D, Giuseppe S, Paramythiotis A, et al. Preoperative Cardiac Troponin I to Assess Midterm Risks of Coronary Bypass Grafting Operations in Patients With Recent Myocardial Infarction. Ann Thorac Surg **2010**; 89 (3): 696-703.
8. Rodrigo Zoni C, Kriskovich Juré J, Parras J, et al. Variables pronósticas en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST y comparación con los scores propuestos por las guías. Seguimiento a largo plazo. Rev Fed Arg Cardiol **2012**; 41(4): 277-83.
9. Melki D, Lugnegård J, Alfredsson J, et al. Implications of Introducing High-Sensitivity Cardiac Troponin T Into Clinical Practice. Data From the SWEDEHEART Registry. J Am Coll Cardiol 2015; 65: 1655-64.
10. Januzzi JL. What to Expect When Measuring High-Sensitivity Troponin. Practical Advice for Clinicians. J Am Coll Cardiol **2015**; 65: 1665-7.
11. Nacke L, Blanchet J, Reyes G, et al. Eficacia de distintos puntos de corte de la troponina T ultrasensible para el diagnóstico de infarto. Rev Fed Arg Cardiol **2014**; 43 (3): 141-5.
12. Celik S, Giannitsis E, Wollert KC, et al. Cardiac troponin T concentrations above the 99th percentile value as measured by a new highsensitivity assay predict long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes undergoing routine early invasive strategy. Clin Res Cardiol **2011**; 100: 1077-85.
13. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. Eur Heart J **2014**; 35: 365-75.
14. Fox KA, Clayton TC, Damman P, et al. Long-term outcome of a routine vs. selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. J Am Coll Cardiol **2010**; 55 (22): 2435-45.
15. Mohammed AA, Agnihotri AK, van Kimmenade RR, et al. Prospective, Comprehensive Assessment of Cardiac Troponin T Testing After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Circulation **2009**; 120 (10): 843-50.
16. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, et al. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non–ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes. Circulation **2006**;114, suppl I: I-448-53.
17. Camporrotondo M, Espinoza JC, Costabel JP, et al. Troponina ultrasensible como predictor de riesgo en cirugía de revascularización miocárdica por síndrome coronario agudo. Rev Fed Arg Cardiol **2015**; 44 (3):156-163.
18. Dhesi S, Shanks M, Tymchak WJ. Troponin rise in hospitalized patients with nonacute coronary syndrome: retrospective assessment of outcomes and predictors Can J Cardiol **2015**; 31 (3): 296-301.
19. Jaffe AS, Ordoñez-Llanos J. Troponina cardiaca ultrasensible: de la teoría a la práctica clínica. Rev Esp Cardiol **2013**; 66 (9): 687-91.
20. Alquézar-Arbé A, Ordóñez-Llanos J. ¿Quo vadis, troponina?. Rev Esp Cardiol 2015;68 (6): 469-76
21. Hernández-Romero D, Vílchez JA, Lahoz Á, et al. High-sensitivity troponin T as a biomarker for the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg **2014**; 45 (4): 733-8.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(3): 128-129

Artículo de Opinión

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

Las escalas de riesgo en cirugía cardíaca

Risk scores in cardiac surgery

Sebastián García Zamora, Ricardo Pérez de la Hoz

Instituto Integral de Cardiología de la Universidad de Buenos Aires. Hospital de Clínicas "José de San Martín"

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 3 de agosto de 2015
Aceptado el 18 de agosto de 2015
Online el 30 de septiembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Escala de riesgo
Cirugía cardíaca
Escala ACEF

Keywords:
Risk scores
Cardiac surgery
ACEF score

Luego de leer con gran interés el trabajo publicado por Rodriguez Rodriguez y col [(1)] respecto del uso de la escala ***ACEF*** para predecir el riesgo de complicaciones en cirugía cardíaca, cabe recordar que la escala ***ACEF*** (*Age, Creatinine, Ejection Fraction*) fue propuesta por Ranucci y colaboradores [(2)] en el año 2009, como un intento de "simplificar" la evaluación del riesgo de un paciente que será sometido a cirugía cardíaca, ya que la misma cuenta solamente de 3 variables (*edad, creatinina y fracción de eyección*). Al respecto, es pertinente realizar algunas consideraciones: en primer lugar, si bien dicha escala fue realizada y validada en un número considerable de pacientes -4557 y 4091 individuos, respectivamente- se llevó a cabo en un único centro, en cirugías programadas, y con una mortalidad reportada de 3,3% durante el período de confección de la escala, y 2,6% en su validación. Adicionalmente, en el mencionado estudio no se encuentran detalladas las características de la población en base a la cual construyeron su modelo. Esto permite inferir que la población involucrada no parecerían ser individuos de un muy alto riesgo.

Con todo, el score ***ACEF*** tuvo un área debajo de la curva (AUC) moderadamente bueno para predecir mortalidad, con un valor de 0,744. Posteriormente los autores validaron este modelo contra otros cinco score empleados en esos años, a saber: EuroSCORE lógistico y aditivo, Parsonnet, el score de la Clínica Cleveland y el de Northem New England. En base a los resultados obtenidos concluyeron que su escala era la segunda más precisa, solo superado por la de la Clínica Cleveland. Asimismo, cuando dividieron a la población en siete grupos, su modelo fue superior al EuroSCORE en sus dos versiones para predecir el riesgo en cada grupo, observando que el EuroSCORE sobreestimó la mortalidad en todos los grupos, a excepción del superior, en el cual subestimó significativamente la mortalidad. Empero, vale la pena mencionar que el score ***ACEF*** sobreestimo significativamente el riesgo en el grupo menor.

Dado que esta no fue la única publicación que denotó falta de precisión del EuroSCORE I, en el año 2012 se publicó la segunda versión de este modelo[3] que se propuso, y logró superar al modelo anterior. El EuroSCORE II comunicó un AUC de 0,8095 mientras que el modelo previo había reportado un AUC de 0,7894. Vale la pena señalar que el EuroSCORE II fue desarrollado en una población sometida a cirugía electiva, de urgencia y emergencia, y con una mortalidad observada de 4,18%[3].

Rodriguez Rodriguez y col[1] comunican en su trabajo que la escala de ***ACEF*** presentó en su muestra un AUC para mortalidad de 0,87; sin embargo resulta llamativo que, mientras la mortalidad esperada por este método fue de 2,14% tuvieron una mortalidad global de 8,9%. Estas discrepancias persistieron al dividir a los sujetos en bajo, moderado y alto riesgo. Si bien es cierto que en muestras pequeñas, escasos eventos tienen implicancias considerables, creemos que hubiese sido oportuno calcular otros score de riesgo, para determinar con mayor precisión el valor real de esta nueva escala. A pesar de esto, es muy interesante el intento del equipo del Dr. Rodriguez Rodriguez por establecer el grado de aplicabilidad de las puntuaciones internacionales a su realidad local.

En concordancia con este concepto no queremos dejar de señalar que en nuestro país el Dr. Victorio Carosella y col desarrollaron en el Hospital Español durante los años 1994

Autor para correspondencia: **Dr. Sebastián García Zamora.** Hospital de Clínicas "José de San Martín". Instituto Integral de Cardiología de la UBA. Av. Córdoba 2351, Piso 10. Sala 1. (C1120AAF) CABA. *e-mail:* gzssebastian@hotmail.com

a 1999 un score de riesgo en cirugía cardíaca, el cual denominaron **ArgenSCORE** (*Argentinean System for Cardiac Operative Risk Evaluation*), incluyendo para esto 2903 pacientes. Posteriormente se llevó a cabo la validación externa de este sistema de puntuación, durante los años 2008 a 2012, en 4 centros de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, incluyendo para esto 1098 individuos adultos, con cirugías simples o combinadas, electivas, de urgencia y emergencia[4]. En este trabajo el ArgenSCORE tuvo una buena precisión para predecir mortalidad intrahospitalaria, con un AUC de 0,8 comparado con un AUC de 0,79 del EuroSCORE I. A pesar de que la diferencia puede parecer menor, el ArgenSCORE predijo una mortalidad de 4,55%, siendo la observada de 4,58% (contra una predicha de 5,24% por el EuroSCORE). Al dividir a la población en quintiles, el ArgenSCORE superó al EuroSCORE en cuatro de los 5 grupos, siendo en uno igualmente preciso.

En 2014 se publicó la validación del ArgenSCORE para la predicción de riesgo en cirugía de reemplazo valvular aórtico, tanto en cirugía aislada como asociada a revascularización miocárdica[5]. En este trabajo se incluyeron 250 pacientes, teniendo el score una precisión similar a la comunicada previamente, con un AUC de 0,82, comparada con valores de AUC de 0,62 y 0,76 cuando se emplearon el EuroSCORE I y II respectivamente. Nuevamente el score continuó siendo superior luego de dividir a la población en terciles, según el riesgo, y prediciendo una mortalidad similar a la observada (3,39% y 3,60% respectivamente). A pesar de las ventajas que parece tener un sistema de puntuación desarrollado localmente, resta aún que sea validado en poblaciones más extensas, y especialmente en regiones distintas a donde fue desarrollado.

En definitiva, si bien estamos de acuerdo en que la complejización excesiva de los modelos de predicción en medicina atenta contra su aplicación cotidiana, creemos que la relativa dificultad de su empleo debe contrabalancearse respecto de la decisión o intervención a realizar. Simplificar excesivamente un modelo, especialmente ante un procedimiento de jerarquía como es una cirugía cardíaca, supone el riesgo de alejarse considerablemente del "verdadero" riesgo. Indudablemente cada región y cada centro debería intentar definir qué escala resulta más precisa para su "realidad".

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Rodríguez V, Andalia Pérez K, San Román García E, Viada González CE. Utilidad de la escala ACEF para predecir la aparición de complicaciones posoperatorias en la cirugía de revascularización miocárdica. Rev Fed Arg Cardiol **2015**; 44 (2) 87-93.
2. Ranucci M, Castelvecchio S, Menicanti L, et al. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. Circulation **2009**: 119 (24): 3053-61.
3. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. Eur J Cardiothorac Surg. **2012**; 41 (4): 734-44; discussion 744-5. doi: 10.1093/ejcts/ezs043
4. Carosella VC, Grancelli H, Rodríguez W, et al. Primer puntaje de riesgo latinoamericano en cirugía cardíaca (ArgenSCORE): validación externa y temporal a 10 años de su desarrollo. Rev Argent Cardiol **2011**; 79: 500-7.
5. Carosella VC, Mastantuono C, Golovonevsky V, et al. Validación prospectiva y multicéntrica del ArgenSCORE en la cirugía de reemplazo valvular aórtico. Comparación con el EuroSCORE I y el EuroSCORE II. Rev Argent Cardiol **2014**; 82: 6-12.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(3):130-132

Artículo de Opinión

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

La calcificación vascular es un marcador de riesgo

Vascular calcification is a risk marker

Alberto Caccavo, Ruben L Brodsky, Francisco Caccavo

Clínica Coronel Suárez. Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 19 de abril de 2015
Aceptado el 22 de mayo de 2015
Online el 30 de septiembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Calcificación coronaria
Mortalidad
Calcificación vascular

Keywords:
Coronary calcification
Mortality
Vascular calcification

La calcificación coronaria es un marcador de aterosclerosis[1]. Numerosos estudios han demostrado que la medición del score de calcio por tomografía computada de múltiples cortes es capaz de predecir la mortalidad total y mortalidad cardiovascular[2]. Existen tambien otras formas de detectar calcificaciónes coronarias, por ejemplo la fluoroscopía coronaria con intensificador de imágenes permite detectar calcificaciónes coronarias a muy bajo costo y en forma muy sencilla[3].
La calcificación coronaria es una medida de la edad biológica[4]. Pero la detección de calcio en cualquier otro segmento vascular también es capaz de brindar importante información pronóstica.

Tomografia computada multislice

El hallazgo de calcio por tomografía computada (TAC) multislice ha demostrado ser un método útil en sujetos asintomáticos para predecir un aumento de riesgo. El *score* /puntaje de calcio medido por tomografía computada multislice tiene valor pronóstico adicional a los factores de riesgo convencionales[5], por tal motivo se ha incorporado el *score* /puntaje de calcio en las guías de las Sociedades Científicas[5].
En general se acepta que su utilidad es mayor en personas asintomáticas con riesgo intermedio, que pueden ser reclasificadas con el aporte de esta técnica. Asi aquellos sujetos que tienen calcificaciones coronarias tienen un número significativamente mayor de eventos que los que no tienen calcificación alguna.
La mayor parte de los seguimientos realizados por tomografía computada se realizan con equipos muy sofisticados de 64 líneas / cortes, con seguimientos no muy prolongados. Las fortalezas de esta técnica a su vez se acompañan de ciertas debilidades para su empleo en la práctica clínica, y los principales son el alto costo y la escasa disponibilidad en algunas áreas.

Fluoroscopia coronaria con intensificador de imágenes

La detección fluoroscópica de calcificaciones coronarias (CC) es un método utilizado desde hace bstante tiempo para detectar enfermedad coronaria[3]. Su aplicación en la practica clínica es muy atractiva, ya que es un método no invasivo, barato, de realización rápida y basado en la anatomía del paciente. Distintos estudios muestran su utilidad como marcador de eventos a mediano plazo.
Detrano y col mostraron que la presencia de calcificación coronaria en la fluoroscopía aumenta el riesgo de eventos coronarios[6]. En sujetos asintomáticos en el seguimiento de 55 meses se puso en evidencia el incremento de la mortalidad coronaria o de infarto no fatal[6].
En nuestro medio, hace ya unos años comenzamos a trabajar con fluoroscopía coronaria con intensificador de imágenes con buena sensibilidad y especificidad para detectar estenosis coronaria significativa en una población de pacientes a los que se les realizaba una coronariografía[7]. El seguimiento de una población de 857 personas sin enfermedad cardiovascular conocida, pero con al menos un factor de riesgo durante una media de 20 años, a quienes se les realizó al ingreso una fluoroscopía coronaria con intensificador de imágenes, mostró un aumento significativo de la mortalidad global y cardiovascular en aquellos que presentaron calcificación coronaria. En la ***Figura 1*** las cur-

Autor para correspondencia: **Dr. Alberto Caccavo.** Alem 152, Coronel Suárez (7540). Buenos Aires, Argentina.
e-mail: acaccavo@speedy.com.ar

vas se separan a poco de realizarse el estudio y luego las mismas continúan separadas durante todos los años de seguimiento[8].

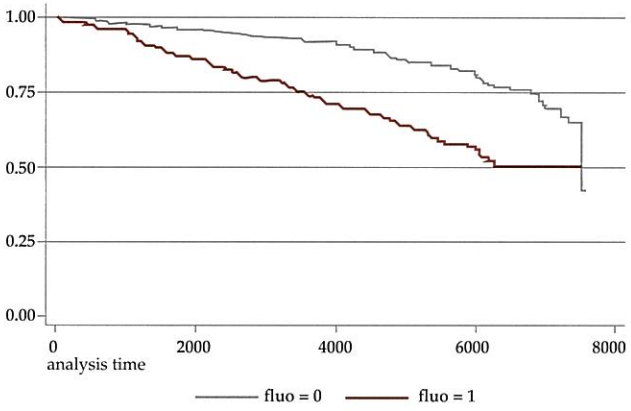


FIGURA 1.

Kaplan-Meier survival estimates, by fluo.

Mortalidad por cualquier causa, de acuerdo a la presencia o no de calcificación coronaria en la fluoroscopía (P log Rank test) < 0,0001).

Calcificaciones de aorta torácica

El hallazgo de calcificaciones en la aorta torácica es un hallazgo común en las radiografías de tórax. Su detección en un seguimiento de 28 años permitió predecir la aparición de enfermedad cardíaca[9].

Tomografia computada de aorta torácica

La tomografía computada puede detectar calcificaciones coronarias con mayor sensibilidad que la fluoroscopía. Con frecuencia se detectan calcificaciones coronarias en estudios de tomografía torácica solicitados por distintos motivos, hallazgo que debería jerarquizarse[10]. En realidad cualquier detección de calcificación vascular se debe considerar un indicador de envejecimiento vascular[4].

Vehmas T en una publicación para detectar cáncer de pulmón por medio de tomografía computada convencional, identificó calcificaciones aórticas y coronarias, hallazgo que un seguimiento de 10,4 años, predijo mortalidad global y cardiovascular[11].

La presencia de calcio en aorta torácica se asocia con mortalidad global. Esta asociación es independiente de calcificación coronaria[12]. La calcificación de la aorta torácica es un predictor independiente del desarrollo de calcificación coronaria en sujetos con un score coronario de 0 (cero)[13]. Además la calcificación de la aorta torácica en pacientes con angina de pecho es predictor de muerte y enfermedad cardiovascular[14].

Calcificaciones de aorta abdominal

Wilson y col en 2565 sujetos, hombres y mujeres con 61 años de media, estudiados con radiografía de columna lumbar de perfil encontraron, en un seguimiento a largo plazo, un aumento significativo de la mortalidad en aquellos con depósitos calcicos en aorta abdominal[15], marcador subclinico de ateroesclerosis y predictor independiente de morbilidad y mortalidad vascular subseuente.

Tomografia computada en aorta abdominal

Harbaugh y col en 1180 pacientes, a los que realizaron una tomografia computada abdominal como parte de la evaluación preoperatoria de una cirugía electiva abdominal mayor o vascular, estudiaron la presencia de calcificaciones aórticas, predictores significativos de morbilidad postoperatoria[16].

El estudio **MESA** (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) evaluó el valor predictivo de las calcificaciónes en aorta abdominal y en coronarias con tomografia de multidetectores en un seguimiento de 5.5 años. El hallazgo de estas calcificaciones predijo eventos cardiovasculares duros independientemente de cualquier otra. La calcificación de la pared de aorta abdominal tuvo una asociación más fuerte con mortalidad que la calcificación coronaria[17].

Calcificacion de otros territorios

El hallazgo de calcificaciones arteriales en las mamografías es una realidad en el 9% de la población general y en el 15,4% de mujeres diabéticas. Representan un factor de riesgo independiente para mortalidad[18].

Allison y col compararon, en un seguimiento de 7.8 años, los hallazgos tomágraficos en 5 segmentos arteriales diferentes: carótidas, coronarias, aorta torácica, aorta abdominal y arterias ilíacas. Es interesante señalar que la calcificación de aorta torácica hasta la edad de 70 años es menos frecuente que en otros territorios, pero luego de esa edad su prevalencia crece exponencialmente y supera a todos los otros territorios. Los resultados de este estudio sugieren que la presencia de calcificaciones en aorta torácica y en carótidas es indicativa de mayor extensión de aterosclerosis y se podría asociar con mayor riesgo de morbi-mortalidad. Altos niveles de calcio en distintos lechos vasculares se asocia no solo con mortalidad cardiovascular sino también con mortalidad global y no cardiovascular, pero lo hace de manera diferente según cual sea el lecho vascular involucrado[19].

Un metaanálisis de estudios prospectivos reportó en 218.080 sujetos, con un seguimiento de 10.1 años, que la presencia de calcificaciones en cualquier pared arterial se asocia con 3 a 4 veces mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares[20]. En definitiva, la detección de calcificaciones vasculares es un marcador de envejecimiento arterial y de mayor riesgo en cualquier arteria que se detecte[4].

CONCLUSIONES

La detección de calcio por tomografía computada con multidetectores es un marcador de riesgo que brinda importante información pronóstica. A esta informacion se debe sumar la detección de calcio que se puede obtener por otros métodos, solicitados por diferentes motivos, como lo son la radiología convencional, o la fluoroscopía.

El hallazgo ocasional de calcificaciones vasculares, en distintos territorios, obtenido con diferentes métodos, brinda

información adicional pronóstica útil, que debe ser jerarquizada en el contexto general del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frink RJ, Achor RWP, Brown AL, et al. Significance of calcification of the coronary arteries. Am J Cardiol **1970**; 26 : 241-7.
2. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, et al. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and metha-analysis. Arch Intern Med **2004**; 164; 1285-92.
3. Bartel AG, Chen JT, Peter RH, et al. The significance of coronary calcification detected by fluoroscopy. Circulation **1974** ;49 :1247-53.
4. Schaw LJ, Raggi P, Berman DS, et al. Coronary artery calcium as a measure of biologic age. Atherosclerosis **2006**; 188: 112-9.
5. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. ACCF / AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asyntomatic adults: a report of the ACCF-AHA Task Force on Practice guidelines. J Am Coll Cardiol **2010**; 56: e50-e103.
6. Detrano RC, Wong ND, Doherty TM, et al. Prognostic significance of coronary calcific deposit in asymptomatic high-risk subjects. Am J Med **1997;** 102 (4): 344-9.
7. Caccavo A, Ordoñez F, Brodsky R, et al. Valor de la radioscopía en la detección de calcificación coronaria. Rev Fed Arg Cardiol **2001**; 30: 91-4.
8. Caccavo A, Brodsky R, Rolandi F, et al. La calcificación coronaria detectada por fluoroscopia es capaz de predecir la mortalidad a largo plazo. Rev Argent Cardiol **2014**; 82: 322-5.
9. Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B, et al. Calcification of the aortic arch. JAMA **2000**; 283: 2810-5.
10. Caccavo A, Brodsky RL, Alvarez Iorio C, et al. El valor de la tomografía computada en el diagnóstico de enfermedad coronaria. Rev Fed Arg Cardiol **1998**; 27 (1): 99-101.
11. Vehmas T. Visually scored calcifications in thoracic arteries predict death: follow-up study after lung cancer CT screening. Acta Radiol **2012**; 53 (6): 643-4
12. Santos RD, Rumberger JA, Budoff MJ, et al. Thoracic aorta calcification detected by electron beam tomography predicts all cause mortality. Atherosclerosis **2010**; 209: 131-5.
13. Brodov Y, Gransar H, Rozanski A, et al. Extensive thoracic aortic calcification is an independent predictor of development of coronary artery calcium among individuals with coronary artery calcium score of zero. Atherosclerosis **2015**; 238 (1): 4-8.
14. Eisen A, Tenenbaum A, Koren-Morag N, et al. Calcification of the thoracic aorta as detected by spiral computed tomography among stable angina pectoris patients. Circulation **2008**; 118: 1328-34.
15. Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. Circulation **2001**; 103 (11): 1529-53.
16. Harbaugh CM, Terjimanian MN, Lee JS, et al. Abdominal aortic calcification and surgical outcomes in patients with no known cardiovascular risk factors. Ann Surg **2013**; 257 (4): 774-81.
17. Criqui MH, Denenberg JO, McClelland RL, et al. Abdominal aortic calcium, coronary artery calcium, and cardiovascular morbidity and mortality in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol **2014**; 34 (7): 1574-9.
18. Kemmeren JM, Beijerinck D, van Noord PA, et al. Breast arterial calcifications: association with diabetes mellitus and cardiovascular mortality. Radiology **1996**; 201 (1): 75-8.
19. Allison MA, Hsi S, Wassel CL, et al. Calcified atherosclerosis in different vascular beds and the risk of mortality. Arterioscler Thromb Vasc Biol **2012**; 32: 140-6.
20. Rennenberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, et al. Vascular calcification as a marker of increased cardiovascular risk: A meta-analysis. Vasc Health Risk Manag **2009**; 5: 185-97.

Artículo de Revisión

Diabetes y aterotrombosis. Importante impacto en la carga global de morbilidad. *Mecanismos fisiopatológicos involucrados*

Diabetes and atherothrombosis. Major impact on the global burden of morbidity. Pathophysiological mechanisms involved

Juan Muntaner, Rubén Roggia, Juan José Badimon[1]

Centro Modelo de Cardiología, Tucumán, Argentina.

[1] *Mount Sinai, New York, USA*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 30 de marzo de 2015
Aceptado después de revisión el
15 de abril de 2015
Online el 30 de septiembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para esta presentación

Palabras clave:
Diabetes
Trombósis
Ateroesclerosis
Inflamación

Keywords:
Diabetes
Thrombosis
Atherosclerosis
Inflammation

RESÚMEN

La diabetes produce un estado protrombotico crítico. En esta revisión se hace referencia a los mecanismos por los cuales la diabetes produce mayor agresividad de la enfermedad arterial, exacerbacion de la disfunción endotelial, un estado pro-inflamatorio, pro-trombotico con hiperreactividad plaquetaria persistente, lo que incrementa la carga trombotica de los pacientes diabeticos.

Diabetes and atherothrombosis. Major impact on the global burden of morbidity. Pathophysiological mechanisms involved.

ABSTRACT

Diabetes causes a prothrombotic critical condition. This review refers to the mechanisms by which diabetes causes more aggressive arterial disease, exacerbation of endothelial dysfunction, a pro-inflammatory pro-thrombotic state and persistent platelet hyperreactivity, thereby increasing the thrombotic burden of diabetic patients.

La trombosis es una complicación frecuente y letal en pacientes diabéticos. La carga trombótica parece ser mayor en diabéticos que en no diabéticos, tendiendo además a ser más resistente a diferentes drogas antitrombóticas. Abordaremos en esta revisión el rol de la diabetes en la aterotrombosis y sus mecanismos fisiopatológicos.

El término *diabetes mellitus (DM)* describe un desorden del metabolismo glucídico de múltiples etiologías caracterizado principalmente por una hiperglucemia crónica, con disturbios en el metabolismo de las grasas y las proteínas. Según su etiología se clasifica en Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) cuando es debido a un déficit en la secreción de insulina a consecuencia de la destrucción autoinmune de los islotes Beta del páncreas, o Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2); cuando es consecuencia de un déficit en la acción de la insulina, bien sea por una síntesis reducida de la misma o en el contexto de resistencia a la insulina. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la DM2 resulta de una interacción entre la predisposición genética y factores relacionados con el estilo de vida poco saludable tales como obesidad, sedentarismo y tipo de dieta.

Los pacientes diabéticos presentan mayor probabilidad de sufrir hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad, lo que les confiere un alto riesgo de desarrollar enfermedad atero-

Autor para correspondencia: **Dr. Juan Muntaner.** Centro Modelo de Cardiologia SRL. Laprida 554. Tucumán (4000), Argentina.
e-mail: jmuntaner@yahoo.com

trombótica ya sea manifestada a nivel coronario, periférico y/o vásculo-cerebral.

La importancia de la DM2 como Factor de Riesgo Cardio Vascular (FRCV) se debe no únicamente a la dificultad para alcanzar un control óptimo de la glucemia y a la alta frecuencia de complicaciones micro y macro vasculares crónicas; sino también a que su prevalencia está aumentando considerablemente entre la población, lo que incrementa en gran manera la morbimortalidad cardiovascular. Desafortunadamente, la diabetes temprana es asintomática, más del 50% de los individuos afectados no lo saben o no están diagnosticados[1]. En una revisión sistemática se ha observado que los estados pre-diabéticos (hiperglucemia en ayunas e intolerancia a la carga de glucosa (ITG) se asocian con aumentos en el riesgo (RR: 1,20) de enfermedad cardiovascular[2].

El 5° Atlas de Diabetes, publicado por la Federación Internacional de Diabetes concluye que el número de sujetos con diabetes en 2012 es de 371 millones en todo el mundo, y que casi la mitad ignoraba que eran diabeticos. Otra cifra del mismo estudio a considerar muestra que la mitad de los pacientes diabéticos mueren con menos de 60 años[3].

La DM se considera factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares (ECV), tanto en hombres como en mujeres. La DM aumenta la prevalencia de ECV hasta un 55% ente los diabéticos adultos frente al 2-4% en la población general. El exceso de riesgo de ECV se observa tanto en los pacientes con DM1, en DM 2, en pacientes con estadios pre-diabéticos, y en pacientes con obesidad con síndrome metabólico[4,5].

Esto hace que la concentración de glucosa sea un potente factor de predicción del estado de la enfermedad, en un amplio intervalo de concentraciones. La mortalidad global de enfermedades del corazón es dos veces mayor en los hombres y es de 4 a 5 veces mayor en mujeres con DM que sin ella. La enfermedad cardiovascular es la causa de más de la mitad de todas las muertes en ambos tipos de DM.[6,7]

Desarrollo de ateroesclerosis (ATC) y diabetes

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte tanto en los países desarrollados como aquellos en vía de desarrollo. El mecanismo fisiopatológico que subyace es la aterotrombosis. Esta enfermedad, que afecta a las arterias de mediano y gran calibre, se caracteriza por el engrosamiento de la pared a consecuencia de la deposición de material lipídico. La aterotrombosis progresa de una manera lenta, y silenciosa durante años, hasta que se manifiesta cuando la enfermedad esta avanzada. La manifestación aguda se relaciona con la ruptura de una placa ateroesclerótica, que induce la formación de un trombo que puede ocluir la arteria en forma parcial o total[8].

El endotelio es una capa monocelular que cubre todo el árbol vascular, bioquímicamente muy activa, sintetiza múltiples moléculas que regulan la vasodilatación, la inflamación, la proliferación celular y modula la integridad hemostática. La presencia de varios factores de riesgo, (hipertensión arterial, dislipemia, sedentarismo, tabaquismo, diabetes, hiperhomocisteinemia), y la carga genética, intervienen en el desarrollo de ateroesclerosis y complicaciones trombóticas[9].

Datos epidemiológicos indican que el 80% de pacientes con DM fallecen por ATC, de ellos un 75% por enfermedad coronaria, el 25% restante por enfermedad arterial cerebral o periférica. La asociación de DM con una ATC coronaria más extensa ha sido documentada en estudios anatomo-patológicos[10], angiografía coronaria[11], ultrasonido intravascular[12] y recientemente con tomografía multicorte[13]. Observaciones éstas que sugieren un potente estímulo pro aterogénico asociado con la diabetes.

Impacto de la glucemia a nivel de la pared arterial.

El reclutamiento de los monocitos circulantes a través de su adhesión a las células endoteliales (CE) y migración al espacio subendotelial, es un fenómeno critico en el desarrollo de ATC. Estudios en ratas diabéticas, han demostrado un incremento en la adhesión de monocitos[14], asociado con una disfunción endotelial, pérdida de vasodilatación dependiente de endotelio, disminución de la síntesis de Oxido nítrico (ON), y generación de un ambiente prooxidativo. La reducción en la síntesis de ON, altera el efecto vasodilatador, el cual es inmediato y de un modo más tardío, un progresivo compromiso del lumen por la proliferación de las células musculares lisas, especialmente de los territorios más distales. Las concentraciones elevadas de glucosa per se incrementan las especies reactivas oxidantes (ROS) y activan el Factor Nuclear κβ (FN κβ); factor que regula una serie de genes involucrados en el proceso inflamatorio tales como VCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1) y MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1) entre otros[15]. VCAM-1 regula la adhesión de los monocitos al endotelio disfuncional mientras que el MCP-1 tiene una actividad mitogénica sobre los monocitos facilitando su penetración al subendotelio y su posterior transformación en macrófagos. La oxidación de las LDL dependiente de glucosa, y la acción de productos finales de glicosilación avanzada (AGEs), inhiben la captación de los esteres de colesterol por las HDL, y con esto el transporte reverso, promoviendo la progresión de la ateroesclerosis. Altas concentraciones de glucosa estimulan la proliferación de células musculares lisas (CML) y las AGEs producen migración de las mismas

La hiperglucemia estimula la apoptosis celular resultando en una denudación endotelial. La consecuencia es el desprendimiento de CE, que son liberadas al torrente sanguíneo y pueden ser reconocidas y cuantificadas como CE circulantes. En algunas circunstancias, las CE no son desprendidas como tales, sino como micro partículas que poseen un papel protrombótico[16]. Se ha descrito que los pacientes DM2 puede presentar un número más alto de CE circulantes[17]. Las Células Progenitoras Endoteliales (CEP) fueron descubiertas en 1997 como células circulantes con la capacidad de diferenciarse en endotelio maduro y tomar parte en la neoangiogénesis. Las CEPs constituyen un pool circulante de células con la misión de reparar las áreas en-

doteliales lesionadas o disfuncionales, lo que contribuye directamente para la homeostasis y en el mantenimiento de la integridad de la capa endotelial y en la biología cardiovascular. La mayoría de los factores de riesgo cardiovasculares se han asociado con una reducción en el número de CEPs. De hecho, la medida del pool circulante CEPs se considera un espejo de salud cardiovascular[18]. Los pacientes con DM presentan menor número de CEPs circulantes, y con ello una disminución en los mecanismos de reparación vascular, lo que con lleva a un desarrollo más acelerado de ATC[19,20].

Diabetes e inflamación. Figura 1

La ATC es una enfermedad inflamatoria crónica, las lesiones contienen macrófagos, células T y otras células de respuesta inmune[21,22]. La inflamación está estrechamente vinculada a la DM[23]. La hiperglucemia y la hiperlipidemia que normalmente coexisten en los pacientes diabéticos generan un estado inflamatorio, donde factores de transcripción, como el FN κ-β, suelen estar regulados al alza. El FN κ-β juega un papel muy importante regulando la expresión de quimo y citoquinas, oxidación, diferenciación de macrófagos, proliferación de CML, y apoptosis. Se ha estimado que FN κ-β puede regular más de 160 genes involucrados directa o indirectamente en el desarrollo de aterosclerosis[24]. El FN κ-β es un denominador común activado tanto en DM como ateroesclerosis.

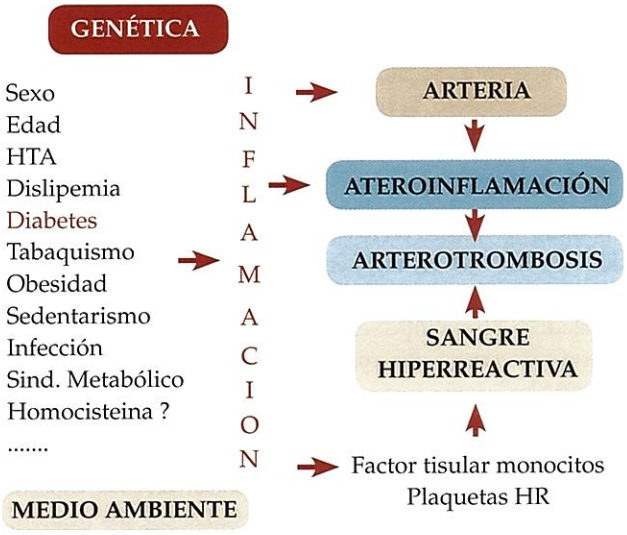


FIGURA 1.

La diabetes, potenciada por otros Factores de Riesgo, produce un estado inflamatorio permanente que interviene por un lado en el desarrollo de ateroesclerosis, y ateroinflamación; y por otro, promoviendo un estado protrombótico continuo, que se exacerba al complicarse una placa vulnerable.

La penetración de las LDL y su posterior oxidación en el espacio sub-endotelial, desencadena una reacción inflamatoria caracterizada por la síntesis y expresión de moléculas de adhesión del tipo de las selectinas y la VCAM-1 en la superficie de las CE. Estudios experimentales han demostrado que los niveles elevados de colesterol en plasma son la causa más importantes del desarrollo y formación de lesiones arterioscleróticas, y la combinación de DM y dislipemia aumenta en gran manera la expresión de estas moléculas de adhesión con el consiguiente aceleración en la formación y progresión de las lesiones iníciales de ateroesclerosis.

Los receptores tipo Toll (TLRs) reconocen patrones moleculares asociados a agentes patógenos, y desencadenan la respuesta de nuestra inmunidad innata que es esencial para la defensa del huésped. TLRs son activados tanto por agonistas endógenos como exógenos. La activación de TLRs desencadena una cascada de señalización, que conduce a la producción de citoquinas y la iniciación de una respuesta inmunitaria adaptativa. La activación de los TLRs es muy común en una plétora de patologías inflamatorias, en las que debemos de incluir la ATC y la diabetes. Altas concentraciones de glucosa inducen un aumento en la expresión de TLR-2 y TLR-4 en monocitos y su actividad induce señales MyD88 que resulta en una transactivación de FN κβ[25]. Se observa también un incremento de las Células T, sobre todo de la serie TH1cuyas citocinas promueven respuesta inmune mediada por células. Se ha propuesto que los anticuerpos liberados anti-LDL oxidadas por los linfocitos B1 –aB, tendrían un elevado efecto protector frente al desarrollo de ATC[26,27,28]. Estudios más recientes han propuesto que otro subgrupo de linfocitos, los B-2B, promoverían el desarrollo de lesiones arterioscleróticas[29]. Lo que esta universalmente aceptado es la exacerbación de la mayoría de los procesos inflamatorios en presencia de niveles elevados de glucosa en sangre. Este estado pro-inflamatorio facilitaría no solo el desarrollo de las lesiones ATC sino también incrementaría el potencial trombogénico de la sangre en pacientes con DM.

Trombosis y Diabetes. Figura 2

La DM se asocia con un estado protrombótico caracterizado por un número de cambios en el nivel y actividad de factores de coagulación y del sistema fibrinolítico, así como de la actividad de las plaquetas. Tanto la glucosa como la insulina parecen desempeñar su papel en la patogénesis de este estado protrombótico.

Como ya se ha expresado, la necesidad e importancia de un control adecuado de la glucemia en pacientes diabéticos se debe no solo por su efecto sobre la progresión de las lesiones, sino también por el efecto incremental sobre la morbimortalidad primordialmente debidas a las manifestaciones trombóticas de la enfermedad cardiovascular.

Disfunción endotelial y trombósis

La disfunción endotelial es una característica común en la DM2. Diversos son los mecanismos postulados para explicarla. Entre ellos están: un metabolismo alterado de la glucosa, la señalización de insulina deteriorada, un estado inflamatorio sistémico y crónico, y un aumento de ROS que

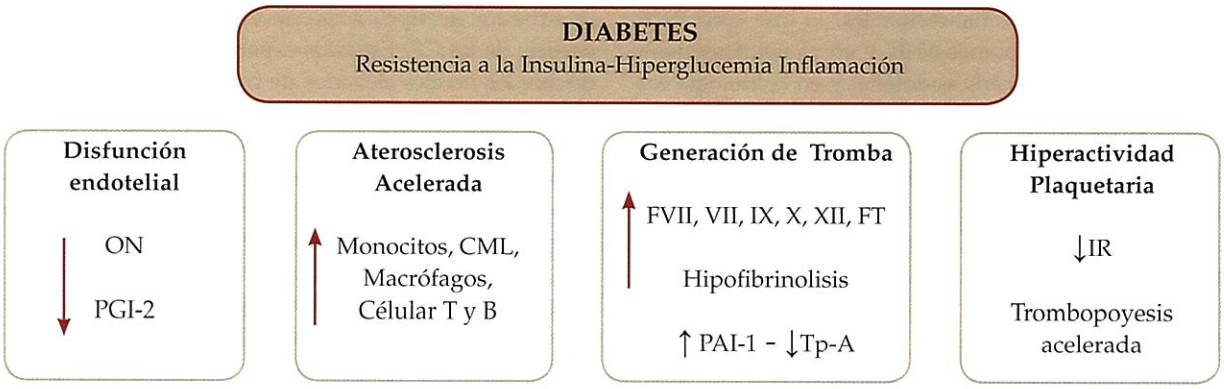


FIGURA 2.

Diabetes y aterotrombosis. La diabetes produce un estado de crónica inflamación, que lleva a disfunción endotelial, ateroesclerosis acelerada y difusa, y un estado protrombótico con incremento en la generación de trombina, hipofibrinolisis e híper reactividad plaquetaria. **ON:** Óxido nítrico, **PGI-2:** Prostaciclina, **FT:** Factor Tisular, **IR:** Receptor de insulina plaquetario

al acelerar la glicoxidación de proteínas y lípidos generaría AGEs. El stress oxidativo, al estimular la producción de anión superóxido y la dimetilarginina asimétrica (ADMA), inhibidores endógenos de la eNOS, reducen la biodisponibilad del ON. La resistencia a la insulina es un determinante principal de la disfunción endotelial, incluso en estados pre diabético[30].

Estado de la Coagulación

Estudios in vitro muestran un incremento en la generación de trombina en diabéticos en comparación con sujetos sanos. Y se incrementa aun más, en los pacientes diabéticos con mal control metabólico[31]. Una correlación significativa se puede observar entre los niveles de glucosa y la trombogenicidad sanguínea como se refleja por una reducción en la formación de trombos en la cámara de perfusión de Badimon, El control glucémico fue predictor de disminución en la trombogenicidad sanguínea, independientemente del tratamiento hipoglucémico asignado[32].

El factor tisular (FT) es una glicoproteína transmembrana protrombótica, expresada por células tanto vasculares, (CE, CML y pericitos), como también por monocitos y plaquetas. Estudios in vitro con CE en estados basales no se observa una gran cantidad FT; estas mismas células expresan grandes cantidades de FT tras su estimulación con citoquinas (tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleucina-1β, o mediadores como la histamina, trombina, y LDL oxidadas. Recientemente se detecto la existencia de un pool de FT latente en el torrente sanguíneo. Se ha postulado que este pool de TF circulante juega un papel muy importante en el mantenimiento de la trombosis sanguínea en ciertas patologías asociadas con un mayor potencial trombótico como son los sujetos diabéticos, hiperlipémicos, fumadores, etc.[33,34].

La expresión de FT por CE está regulada en la presencia de inflamación de bajo grado, asociado con DM2. Los pacientes con DM 2 tienen niveles más altos de FT circulante, así como un aumento monocitos ARNm FT, que son directamente modulados, tanto por la glucosa como por la insulina. De hecho, el aumento de la glucosa y los niveles de insulina en conjunto se traduce en un aumento mucho mayor del actividad pro coagulante FT, con aumento de complejo Trombina-Antitrombina (TAT) y Fragmento 1+2 (F1 +2). El control glucémico reduce los niveles de TF[35].

La fibrinólisis es un sistema de defensa natural contra la trombosis. En condiciones fisiológicas, existe un balance entre los activadores del plasminógeno y los inhibidores; una alteración en este balance puede ser causado por una disminución del activador tisular del plasminógeno (tPA) o un incremento en los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI 1). La hipofibrinolisis está frecuentemente asociada con DM2 y se han postulado dos hipótesis. Primero, la hiperglucemia permite el proceso de glicosilación de proteínas como el Fibrinógeno (Fg) que afecta la estructura fisiológica del coágulo, y por esto es más resistente a la degradación por la plasmina, y la segunda hipótesis se basa en los niveles elevados de PAI 1 hallados en diferentes estudios en pacientes diabéticos.

En la DM1 la contribución específica de la hiperglucemia al estado protrombótico es más clara, ya que carecen de los factores de riesgo que confunden la relación en pacientes con DM2.

Es conocido que el aumento de las concentraciones de PAI-1 en la sangre está asociado con una incidencia de trombosis venosa y embolia pulmonar. Tal asociación es de esperar en base a la inhibición por PAI-1 de la lisis de los trombos incipientes en el sistema venoso. Concentraciones elevadas de PAI-1 se han observado consistentemente en pacientes con DM2.Los sujetos obesos con diabetes mostraron una elevación de tres veces mayor de PAI-1 en sangre en comparación con los valores en individuos sin diabetes mientras que no se observo ninguna diferencia en los valores de t-PA..Un estudio a largo plazo estableció una correlación altamente significativa entre los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) durante 18 años, y la actividad fibrinolítica deteriorada por elevación del PAI-1 y la disminución del activador del plasminógeno tisular (t-PA)[36].

Este estado de hipofibrinolisis se observa también en pacientes con ITG. Recientemente se encontraron concentraciones elevadas tanto de dímero-D, fibrinógeno y PAI-1 en los sujetos ITG vs los controles. Esto indicaría que el estado protrombótico precede al diagnóstico de DM[37].

Tanto la DM tipo 1 y como la 2, presentan niveles elevados de fibrinógeno en plasma, y es de hacer notar, que los niveles de elevados de fibrinógeno predicen la progresión de la calcificación de la arteria coronaria en DM1[38] e isquemia miocárdica silente en DM2[39].

El aumento de los niveles de fibrinógeno en DM parece estar relacionado con inflamación de bajo grado, los niveles de Interleuquina (IL)-6 son elevados y la citoquina es capaz de estimular los hepatocitos para producir fibrinógeno, lo que representa un importante vínculo entre inflamación y el estado de hipercoagulabilidad en DM[40].

Activación Plaquetaria

Los pacientes con DM, en particular con DM 2, presentan un aumento de la reactividad plaquetaria[41].

La hiperglucemia contribuye a la misma a través de efectos directos por la promoción de la glicación de proteínas plaquetarias. Por otro lado la insulina antagoniza la activación de plaquetas. Por lo tanto, la deficiencia relativa o absoluta de insulina aumentaría la reactividad plaquetaria. Las plaquetas de pacientes con DM se caracterizan por la desregulación de varias vías de señalización, que conducen a un fenotipo hiperreactivo con mayor adherencia, activación y agregación. Por lo tanto, las plaquetas responden más frecuentemente a los estímulos sub-umbrales, se consumen más rápidamente lo que resulta en una trombopoyesis acelerada formando plaquetas hiperreactivas. La hiperglucemia altera la homeostasis del calcio en las plaquetas, aumentado su concentración al facilitar la movilización desde los depósitos intracelulares al citosol, esto sensibiliza la reactividad plaquetaria a los agonistas. Además, las plaquetas de pacientes con DM expresan una disminución en la sensibilidad a los agentes antiagregantes, como ON y prostaciclina (PGI2)[42]. La hiperglucemia puede inducir la glicación no enzimática en las proteínas de membrana con cambios en la estructura y conformación de la proteína, así como alteraciones de la dinámica de los lípidos de membrana, esto da lugar a una mayor expresión de receptores que son cruciales para la función plaquetaria, tales como la P-selectina y GpIIb / IIIa dejando así las plaquetas mucho más sensibles para los ligandos potenciales[43]. Las plaquetas presentan un receptor funcional a la insulina (IR) después de la unión al receptor, la insulina inhibe la señalización a través de los receptores P2Y12 por lo tanto reduce la reactividad plaquetaria. Por otra parte, la insulina aumenta la expresión en la superficie de receptores PGI2, ejerciendo así una acción antiplaquetaria. Por lo tanto, una disminución en el número IR en las plaquetas y su afinidad, podría explicar la hiperactividad de las plaquetas en DM2[44,45]. La plaqueta también expresa un gran numero receptores tipo Factor de crecimiento símil Insulina (insulin-like growth factor-1-IGF-1),la IGF-1 está presente en los gránulos alfa de las plaquetas y pueden influir por mecanismos de amplificación en la respuesta plaquetaria[46]. Los pacientes con DM presentan un recambio acelerado de plaquetas, esto se manifiesta por un mayor número de plaquetas reticuladas circulando, estas son más grandes y más reactivas, que las plaquetas normales[47]. El recambio plaquetario acelerado se ha propuesto como un posible mecanismo en la disminución de la eficacia del tratamiento con dosis bajas de aspirina en pacientes diabéticos.

Estas alteraciones en el endotelio, coagulación/fibrinólisis y disfunción plaquetaria, más un estado de inflamación continuo en pacientes con DBT predispone a una trombosis exacerbada y persistente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klyver M, Berman S.,Muntaner J, et al. ¿Por qué y cómo deben los cardiólogos prevenir o retrasar la aparición de diabetes tipo 2? Rev Fed Arg Card **2003**; 32 (2): 162-7.
2. Ford E, Zhao G, Li Ch. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease. A systematic review of the evidence. J Am CollCardiol **2010**; 55: 1310-7.
3. IDF Diabetes Atlas. 6th edition. Update **2014**. www.idf.org
4. Gerstein H, Yusuf S: Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. Lancet **1996**; 347: 949-50.
5. GarcíaSoidan F. Glycaemic risk and contribution of postprandial glucaemia to glycosylated haemoglobin (HbA1c). AtenPrimaria **2003**; 31: 191-3.
6. Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes, J Am CollCardiol **2000**; 36: 355-65.
7. Berry C, TardifJC, Bourssa M. Coronary heart disease in patients with diabetes Part I: Recent advances in prevention and noninvasive management. J Am CollCardiol **2007**; 49 (6): 631-42.
8. Muntaner J, Badimon J, Luciardi H, et al. Paciente vulnerable: Concepto. Metodos diagnosticos. Trombosis. Patologia cardiovascular. **2007**. Capitulo 3. Pag.23-74.- Altman-Gurfinkel Ed. Editorial Akadia.
9. Altman R: Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: The meeting point. Thromb J **2003**: 1-4.
10. Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. Arterioscler Thromb Vasc Biol **2004**; 24: 1266-71.
11. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insightsfrom an angiographic study. J Am CollCardiol **2001**; 37: 1543-50.
12. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Crowe T, et al. Relationship between cardiovascular risk factors and atherosclerotic disease burden measured by intravascular ultrasound.J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1967-75.
13. Ibebuogu UN, Nasir K, Gopal A. Comparison of atherosclerotic plaque burden and composition between diabetic and non diabetic patients by non invasive ct angiography. Int J Cardiovasc Imaging **2009**; 25: 717-23.
14. OtsukaA, AzumaK, Lesaki T, el al. Temporary hyperglycaemia provokes monocyte adhesion to endothelial cells in rat thoracic aorta. Diabetologia **2005**; 48: 2667-74.
15. Piga R, Naito Y, Kokura S, et al. ShLaort-term high glucose exposure induces monocyte-endothelial cells adhesion and transmigration by increasing VCAM-1 and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells. Atherosclerosis 2007; 193: 328-34.
16. Nomura S. Dynamic role ofmicroparticles in type 2 diabetes mellitus. Curr Diabetes Rev **2009**; 5: 245-51.
17. McClung JA, Naseer N, Saleem M, et al. Circulating endothelial cells are elevated in patients with type 2 diabetes mellitus independently of HbA1c. Diabetologia **2005**; 48: 345-50.
18. Werner N, Nickenig G. Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy?. Arterioscler Thromb Vasc Biol **2006**; 26: 257-66.

19. Fadini GP, Boscaro E, de Kreutzenberg S, et al. Time course and mechanisms of circulating progenitor cell reduction in the natural history of type 2 diabetes. Diabetes Care **2010**; 33: 1097-1102.
20. Fadini GP, Sartore S, Albiero M, et al. Number and function of endothelial progenitor cells as a marker of severity for diabetic vasculopathy. Arterioscler Thromb Vasc Biol **2006**; 26: 2140-6.
21. Ross R: Mechanisms of disease. Atheroesclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med **1999**; 340: 115-12.
22. Muntaner J, Luciardi H, Altman R: Ateroesclerosis ¿por qué una enfermedad inflamatoria? Fundamentos, marcadores, biología molecular. Rev Fed Arg Cardiol **1999**; 28: 201-16.
23. Steven E, JongsoonL. Allison B. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest **2006**; 116 (7): 1793-1801.
24. De Winther M, Kanters E, Kraal G, et al. Nuclear Factor kB signaling in atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol **2005**; 25: 904-14.
25. Dasu M, Devaraj S, Zhao L, et al. High glucose induces toll-like receptor expression in human monocytes mechanism of activation. Diabetes **2008**; 57 (11): 3090-8.
26. Major AS, Fazio S, Linton MF. B-lymphocyte deficiency increases atherosclerosis in LDL receptor-null mice. Arterioscler. Thromb Vasc Biol **2002**; 22: 1892-8.
27. Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, et al. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. J. Clin. Invest **2002**;.109: 745-53.
28. Kyaw T,Tay C, Krishnamurthi S, et al. B1 a B lymphocytes are atheroprotective by secreting natural IgM that increases IgM deposits and reduces necrotic cores in atherosclerotic lesions. Circ.Res **2011**; 109, 830-40.
29. Kyaw T, Tay C, Khan A, et al. Conventional B2 B cell depletion ameliorates whereas its adoptive transfer aggravates atherosclerosis. J Immunol **2010**; 185: 4410-9.
30. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. Circulation **2006**; 113: 1888-904.
31. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, et al. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? J Thromb Haemost **2010**; 8: 1663-9.
32. Osende JI, Badimon JJ, FusterV, et al. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control. J Am CollCardiol **2001**; 38: 1307-12.
33. Sambola A, Osende J, Hathcock J, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. Circulation **2003**;107 (7): 973-7.
34. Moreno PR, Cimmino G, Badimon JJ. Atherothrombosis: role of tissue factor; link between diabetes, obesity and inflammation. Meerarani Indian J Exp Biol **2007**; 45 (1): 103-10.
35. Breitenstein A, Tanner F, Lüscher T. Tissue factor and cardiovascular disease: Quo Vadis? Circ J **2010**; 74: 3.12.
36. Seljeflot I, Larsen JR, Dahl-Jorgensen K, et al. Fibrinolytic activity is highly influenced by long-term glycemic control in Type 1 diabetic patients. J ThrombHaemost **2006**; 4 (3): 686-8.
37. Luciardi H, Berman S, Chain S, et al. Determinación de marcadores séricos de trombosis e inflamación en sujetos con intolerancia a la glucosa: evidencia de un estado protrombótico. Arch Cardiol Mex **2012**; 82 (1):1-6.
38. Rodrigues TC, Snell-Bergeon JK, Maahs DM, et al. Higher fibrinogen levels predict progression of coronary artery calcification in adults with type 1 diabetes. Atherosclerosis **2010**; 210: 671-3.
39. Guardado-Mendoza R, Jimenez-Ceja L, Pacheco-Carrasco MF, et al. Fibrinogen is associated with silent myocardial ischaemia in type 2 diabetes mellitus. ActaCardiol **2009**; 64 :523-53.
40. Vazzana N, Ranalli P, CuccurulloCh, et al. Diabetes mellitus and thrombosis. Thrombosis Research **2012**; 129: 371-7.
41. Viswanathan GN, Marshall SM, Balasubramaniam K, et al. Differences in thrombus structure and kinetics in patients with type 2 diabetes mellitus after non ST elevation acute coronary syndrome Thromb Res **2014**; 133 (5): 880-5.
42. Davì G, Rini GB, Averna M, et al. Thromboxane B2 formation and platelet sensitivity to prostacyclin in insulin-dependent and insulinindependent diabetics. Thromb Res **1982**; 26: 359-70.
43. Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes Care **2001**; 24:1 476-85.
44. Ferreira IA, Eybrechts KL, Mocking AI, et al. IRS-1 mediates inhibition of Ca2+ mobilization by insulin via the inhibitory G-protein Gi. J BiolChem **2004**; 279: 3254-64.
45. Hunter RW, Hers I. Insulin/IGF-1 hybrid receptor expression on human platelets: consequences for the effect of insulin on platelet function. J ThrombHaemost **2009**; 7: 2123-30.
46. Ferreiro J, Gómez-Hospital J, Angiolillo D. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. Diab Vasc Dis Res **2010**; 7 (4): 251-9.
47. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, et al. Mean platelet volume in type 2 diabetic patients. J Diabetes Complications **2004**;18 (3):173-6.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(3): 139-145

Artículo de Revisión

Influencia del metabolismo sistémico y miocárdico en la recuperación cardíaca post-isquémica

Influence of systemic and myocardial metabolism on post-ischemic heart recovery

Romina Hermann, María Gabriela Marina Prendes, Alicia Varela

Cátedra de Fisiología, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. Iquimefa-CONICET. Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de marzo de 2015
Aceptado después de revisión el
17 de abril de 2015
Online el 30 de septiembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Metabolismo
Miocardio
Isquemia
Reperfusión

RESÚMEN

El corazón es un órgano que por su incesante actividad contráctil requiere un elevado y continuo aporte de energía, que sólo se logra mediante el metabolismo aeróbico que ocurre en la mitocondria. Para mantener la función cardíaca y satisfacer la alta demanda energética el corazón es capaz de utilizar una gran variedad de sustratos para la obtención de energía (flexibilidad metabólica), siendo altamente regulada la contribución de cada uno de estos. Por otra parte, la isquemia miocárdica compromete el aporte de oxígeno y nutrientes a los miocitos, resultando insuficientes para satisfacer las demandas energéticas del miocardio. En esta situación, la restricción del flujo coronario es seguida de profundas consecuencias funcionales, bioquímicas y morfológicas, que llevan rápidamente al deterioro de la actividad contráctil y a la alteración de las propiedades elásticas y eléctricas de las células cardíacas, que son potencialmente reversibles y no provocan muerte celular inmediata. A pesar de que la reperfusión es la intervención absolutamente imprescindible para salvar al tejido miocárdico, a veces se requieren horas o días para que el miocardio viable recupere completamente su funcionalidad o bien puede surgir una nueva lesión celular que reduce el efecto beneficioso de la propia reperfusión. En este trabajo, se presenta una revisión actualizada acerca de la influencia del metabolismo sistémico y miocárdico en la recuperación cardíaca post-isquémica, enfatizando en la importancia de la manipulación metabólica en las primeras horas críticas de iniciados los síntomas.

Influence of systemic and myocardial metabolism on post-ischemic heart recovery.

Keywords:
Metabolism
Myocardium
Ischemia
Reperfusion

ABSTRACT

The heart is an organ that because of its incessant contractile activity requires large amounts of energy, which is only achieved through the aerobic metabolism that occurs in the mitochondria. To afford this high and continuous energy demand, the heart is able to use a variety of metabolic substrates (metabolic flexibility) in response to energy demands, with these pathways being highly regulated. On the other hand, myocardial ischemia compromises the supply of oxygen and nutrients to the myocytes and makes it insufficient to meet the energy demands of the myocardium. In this situation, the restriction of coronary flow is followed by deep functional, biochemical and morphological consequences, leading to the deterioration of contractile activity and the alteration of the elastic and electrical properties, which are potentially reversible and do not cause immediate cell death. Although reperfusion is absolutely essential to save the myocardial tissue, sometimes hours or days are required to fully recover the viable myocardium and a new cell injury may emerge, reducing the beneficial effect of the reperfusion proper. In this review, an update regarding the influence of systemic and myocardial metabolism in post-ischemic cardiac recovery is presented, emphasizing the importance of metabolic manipulation in the first critical hours after the onset of symptoms.

Autor para correspondencia: **Bioquimica Romina Hermann.**Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. IQUIMEFA-CONICET. Junín 956. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. *e-mail:* hrermann@ffyb.uba.ar / romina_hermann@yahoo.com.ar

INTRODUCCIÓN

Los procesos de urbanización, el envejecimiento y los nuevos modos de vida en todo el mundo están haciendo que las enfermedades cardiovasculares sean una causa cada vez más importante de morbilidad y mortalidad. A pesar de la medicina preventiva, de las técnicas de revascularización y de los avances farmacológicos, la cardiopatía isquémica es una de las principales causas de muerte en el mundo y la Organización Mundial de la Salud predice que será una de las principales causas de muerte para el año 2030 (*Informe sobre la Salud en el Mundo 2008* - Organización Mundial de la Salud).

Cuando ocurre restricción aguda del flujo coronario, que genera un desbalance entre la demanda y la oferta de oxígeno, surgen profundas consecuencias funcionales, bioquímicas y morfológicas, que llevan rápidamente al deterioro de la actividad contráctil, a la alteración de las propiedades elásticas y eléctricas de las células cardíacas y eventualmente a la muerte celular. Por otra parte, el metabolismo de los sustratos energéticos (glucosa, ácidos grasos) se ve profundamente alterado desde el inicio de los síntomas, hecho que a su vez, es determinante de la capacidad de recuperación del tejido miocárdico comprometido, sugiriendo la importancia de diseñar intervenciones metabólicas desde las primeras horas críticas de iniciados los síntomas, como coadyuvantes a las terapias empleadas actualmente en la clínica.

Metabolismo cardíaco en situaciones de aerobiosis

El corazón es el órgano que posee la más alta demanda energética del organismo, recicla aproximadamente 6 Kg de ATP diarios (20 a 30 veces su propio peso) para mantener su ininterrumpida actividad contráctil. Para satisfacer esta alta demanda energética el corazón es omnívoro, ya que es capaz de utilizar hidratos de carbono, lípidos, aminoácidos y cuerpos cetónicos para producir ATP. Si bien la glucólisis (proceso en el cual la glucosa proveniente del líquido extracelular o del glucógeno almacenado en el miocito es convertida en piruvato) es una vía activa en el miocardio, más del 90% del ATP producido en condiciones basales, proviene de la fosforilación oxidativa mitocondrial, principalmente a partir del piruvato o de los ácidos grasos de cadena larga (16-18 átomos de carbono), sustratos que compiten por su oxidación, participando en el recambio completo

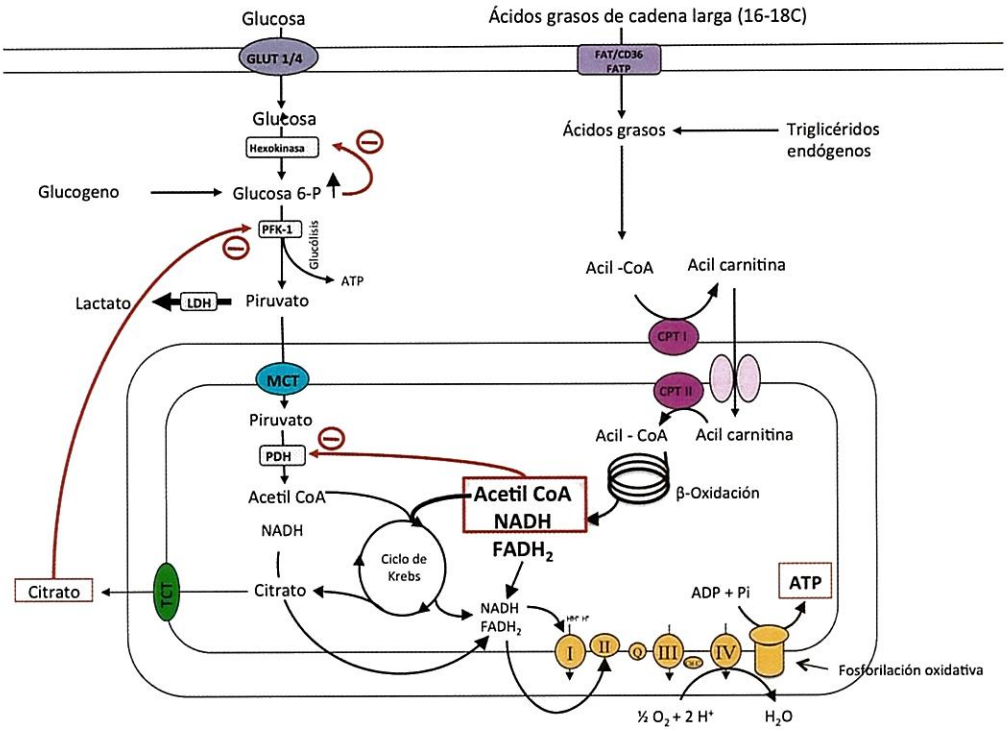


FIGURA 1.

Efecto Randle. En presencia de elevadas concentraciones plasmáticas de ácidos grasos, la glucólisis se ve inhibida como consecuencia de la oxidación preferencial de estos sustratos. El aumento en la concentración citosólica de citrato, inhibidor alostérico de la enzima 6-fosfofructosa-1-quinasa (PFK-1), produce un aumento de la glucosa 6-fosfato (Glucosa 6-P) que a su vez inhibe la hexoquinasa. Por otra parte, la conversión de piruvato a acetil-CoA, catalizada por el complejo enzimático piruvato deshidrogenasa (PDH), resulta más fuertemente inhibida que la glucólisis por el aumento de la razones [acetyl-CoA]/[CoA] y [NADH]/[NAD] observado al oxidarse ácidos grasos de cadena larga, siendo el piruvato desviado hacia la formación de lactato por la enzima lactato deshidrogenasa (LDH).

***FAT/CD36, FATP**: Proteínas transportadoras de ácidos grasos; **LDH**: Lactato deshidrogenasa; MCT: proteína de transporte de monocarboxilatos; **TCT**: proteína de transporte de tricarboxilatos; **CPT I**: carnitina palmitoil transferasa I, **CPT II**: carnitina palmitoil transferasa II (median la entrada de los acil-CoA a la mitocondria).*

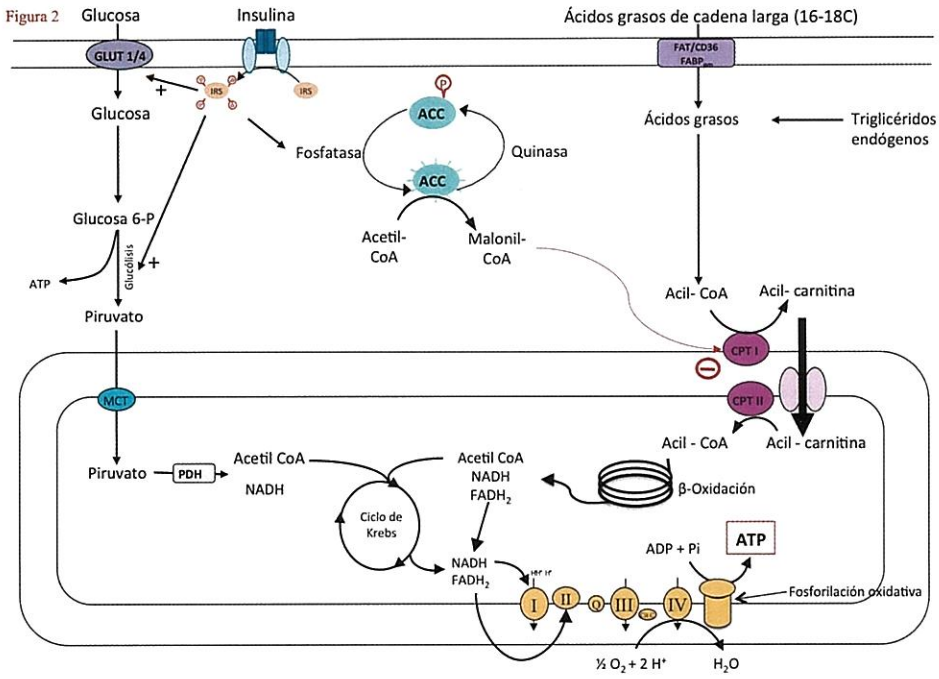


FIGURA 2.

Acciones de la insulina sobre el metabolismo energético del miocito. En el estado post-prandial, en presencia de altas concentraciones de glucosa e insulina y bajas concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, la utilización de glucosa es estimulada. El piruvato proveniente de la glucólisis representa el principal sustrato para el metabolismo oxidativo y la oxidación de ácidos grasos es inhibida. La insulina activa la enzima acetilCoA carboxilasa (ACC), que cataliza la conversión de acetil-CoA en malonil-CoA. Éste último es un inhibidor alostérico de la enzima carnitina palmitoil transferasa-1 (CPT-1) enzima clave para la entrada de los ésteres de Coenzima A de los ácidos grasos de cadena larga (acil CoA) a la mitocondria para su posterior β-oxidación.

IRS: sustrato del receptor insulínico.

cada aproximadamente 10 segundos del relativamente bajo contenido total de ATP (~750 mg).

Los ácidos grasos captados por el miocito mediante difusión pasiva o difusión mediada por transportadores son rápidamente esterificados a acil-Coenzima A (acil-CoA) para su posterior β-oxidación o para su almacenamiento como triglicéridos. En presencia de elevadas concentraciones plasmáticas de ácidos grasos, como ocurre en el ayuno, la glucólisis se ve inhibida como consecuencia de la oxidación preferencial de estos sustratos. En estas condiciones, aumenta la concentración citosólica de citrato, inhibidor alostérico de la 6-fosfofructosa-1-quinasa (PFK-1), enzima clave de la glucólisis que cataliza la fosforilación irreversible de la fructosa-6 fosfato a fructosa-1,6-bifosfato. La inhibición de esta enzima, produce un aumento en la concentración de glucosa 6-fosfato, que a su vez inhibe a la hexoquinasa, enzima que cataliza la fosforilación de la glucosa y por ende su atrapamiento en la célula. El aumento resultante de la glucosa intracelular frena el transporte facilitado de la misma. A su vez, la conversión de piruvato (producto final de la glucólisis) a acetil-CoA, catalizada por el complejo enzimático piruvato deshidrogenasa (PDH), proceso que acopla la glucólisis con la oxidación de la glucosa, resulta más fuertemente inhibida que la glucólisis por el aumento de la razones [acetil-CoA] / [CoA] y [NADH] / [NAD] que se observa cuando se oxidan los ácidos grasos de cadena larga, siendo el piruvato desviado hacia la formación de lactato. Este efecto fue descripto en la década del 60 por Randle y col. y se lo denominó efecto Randle[1,2] (***Figura 1***). A la inversa, cuando la concentración de ácidos grasos libres es baja y la concentración de glucosa e insulina son elevadas, como ocurre en el estado post-prandial, la lipólisis en el tejido adiposo es inhibida y los niveles de los ácidos grasos plasmáticos descienden. En estas condiciones, la utilización de glucosa es estimulada y el piruvato proveniente de la glucólisis representa el principal sustrato para el metabolismo oxidativo, mientras que la oxidación de los ácidos grasos es inhibida[3]. En esta situación, la insulina activa la enzima acetil-CoA carboxilasa, que cataliza la conversión de acetil-CoA en malonil-CoA. Éste último es un inhibidor alostérico de la enzima carnitina palmitoil transferasa-1 (CPT-1), enzima clave para la entrada de los ésteres acil-CoA a la mitocondria para su posterior β-oxidación (***Figura 2***).

Metabolismo cardíaco en situaciones de isquemia.

En el miocardio isquémico el flujo coronario se encuentra restringido y la oferta de oxígeno y de nutrientes no puede satisfacer la demanda energética para mantener la actividad contráctil normal. A pesar de las reservas de creatina-

fosfato, compuesto que representa una fuente rápida de reposición de ATP:

$$ATP + H_20 \longleftrightarrow ADP + Pi + H^+$$
$$ADP + \text{creatina-fosfato} + H^+ \longleftrightarrow ATP + \text{creatina}$$

si la síntesis de ATP no ocurre en forma paralela a su hidrólisis, se produce su agotamiento en cuestión de minutos secundariamente a la reducción del aporte de oxígeno.

La restricción de la fosforilación oxidativa, que es la fuente primaria de ATP, lleva a un incremento compensatorio de la glucólisis y a la transformación del piruvato en lactato, produciéndose un desacople entre la glucólisis y la oxidación de la glucosa. Si bien el flujo glucolítico es activado inicialmente a nivel de la enzima PFK-1, debido al incremento del fosfato inorgánico y del ADP junto con el descenso del ATP (reversión del efecto Pasteur), la producción glucolítica de ATP tiende a frenarse. Este freno se debe a dos factores: *a)* el incremento de la relación NADH/NAD^+ debido a la inhibición de la cadena respiratoria y *b)* al descenso del pH intracelular como consecuencia de la hidrólisis del ATP glucolítico, generado por la ATP sintasa mitocondrial trabajando en forma revertida[4,5].

La activación del flujo glucolítico a partir de la glucosa plasmática o del glucógeno tisular, por un lado, es importante debido a la estrecha relación entre el ATP glucolítico y el mantenimiento de la actividad de las bombas Na^+-K^+-ATPasa de la membrana celular y Ca^{2+}-ATPasa de retículo sarcoplásmico. Pero, por otro lado, la acidosis intracelular disminuye la respuesta de las proteínas contráctiles al Ca^{2+} y además activa el intercambiador Na^+-H^+, que lleva a una sobrecarga celular de Na^+, que no puede ser revertida por la Na^+-K^+- ATPasa debido a la depleción del ATP. La disminución de la diferencia de potencial electroquímico del Na^+ frena o revierte el intercambiador Na^+-Ca^{2+} generando una sobrecarga celular de Ca^{2+}, que posee efectos adversos sobre la funcionalidad y puede originar muerte celular. Durante los primeros minutos de la reperfusión, el intercambiador Na^+-H^+ se hiperactiva como consecuencia del rápido lavado extracelular de los H^+ y la sobrecarga celular de Ca^{2+} se exacerba paralelamente a la rápida normalización del pH intracelular. Estas alteraciones en la homeostasis iónica llevan a la sobrecarga mitocondrial de Ca^{2+}, que a su vez induce la apertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial (PTP), poro no selectivo y permeable a todos los solutos de hasta 1,5 kDa. La apertura del PTP provoca la despolarización de la membrana mitocondrial interna y el desacople de la fosforilación oxidativa, que lleva a la depleción de ATP y a la muerte celular por necrosis. Por otra parte, la pérdida de la permeabilidad selectiva de dicha membrana permite el paso indiscriminado de iones y metabolitos hasta alcanzar el equilibrio e induce la hinchazón de la matriz. Como resultado del edema mitocondrial, eventualmente se produce la ruptura de la membrana mitocondrial externa y consecuentemente la liberación de factores pro-apoptóticos desde el espacio intermembrana hacia el citosol, que puede llevar a la muerte celular por apoptosis. La apertura del PTP inducida por calcio, se ve favorecida en los primeros minutos de la reperfusión debido al estallido en la producción de radicales libres del oxígeno por reactivación de la cadena de electrones, a la depleción de ATP y al aumento de fosfato inorgánico, representando una de las principales causas de la injuria por reperfusión, ya que durante la isquemia la acidez intracelular previene su apertura. El grado y las consecuencias de estas alteraciones metabólicas dependen de la severidad de la isquemia[6-8].

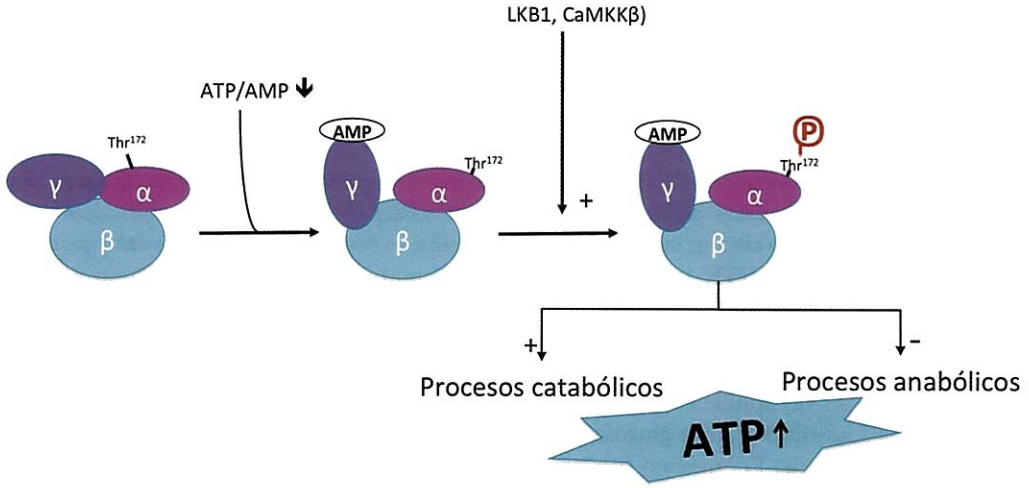


FIGURA 3.

Vías de activación de la quinasa activada por AMP (AMPK)

En situaciones de estrés metabólico, la quinasa activada por AMP (AMPK) es activada. Frente a la disminución de la relación ATP/AMP, el AMP interactúa con la subunidad γ de la enzima, aumentando la sensibilidad de la subunidad α a la fosforilación catalizada por la quinasa LKB1, que es constitutivamente activa. La AMPK es también activada en respuesta al aumento de calcio intracelular, vía la proteína Ca^{2+}-calmodulina quinasa quinasa β (CaMKKβ).

Es importante remarcar que en la clínica se han hallado elevadas concentraciones plasmáticas de ácidos grasos dentro de los primeros treinta minutos de la aparición de los síntomas asociados con el desarrollo de infarto agudo de miocardio, que se deberían a un incremento en la descarga de catecolaminas frente a la situación de estrés y a la activación β-adrenérgica de la lipólisis en el tejido adiposo, junto con un aumento plasmático de los glucocorticoides[9-13]. Este aumento de ácidos grasos que lleva a un uso preferencial de los mismos y que persiste en la reperfusión, aún en presencia de altas concentraciones de glucosa, representa una desventaja para el miocardio, ya que, si bien la cantidad de ATP producida es mayor a partir de 1 mol de palmitato que a partir de 1 mol de glucosa, la relación ATP producido por mol de oxígeno consumido es 2,8 cuando se oxida palmitato y 3,2 cuando se oxida glucosa, por lo que los ácidos grasos requieren aproximadamente 10-15% más oxígeno, comparado con la glucosa, para producir equivalentes cantidades de ATP [14]. Esta diferencia disminuye la eficiencia en términos del consumo de oxígeno, y si bien no representa una amenaza para la funcionalidad del miocardio aeróbico normal, adquiere relevancia tanto en las situaciones de isquemia, donde el aporte de oxígeno está restringido, como en los primeros minutos de la reperfusión cuando aún no se han restaurado los niveles normales de ATP. Por otra parte, debido a que la utilización de ácidos grasos inhibe la oxidación del piruvato en mayor medida que la glucólisis, incrementa el desacople entre ambos procesos y por ende la producción de H^+ en el miocito, exacerbando la sobrecarga de calcio y contribuyendo a la disfunción contráctil y a la injuria por isquemia y por reperfusión. Al respecto, existen evidencias experimentales que muestran efectos protectores tanto cuando se mejora el acoplamiento entre la glucólisis y la oxidación de glucosa estimulando la PDH, como también cuando se inhibe el intercambiador Na^+-H^+[15-18].

Por otra parte, ha sido hallado que los ácidos grasos son inductores de la apertura del PTP[19], acción que sería responsable de la edematización mitocondrial producida por estos sustratos y descripta ampliamente desde hace varios años en la bibliografía[20]. Finalmente, la restricción del metabolismo oxidativo por la disminución del aporte de oxígeno durante la isquemia, lleva a una acumulación de ácidos grasos y de sus metabolitos intermedios anfipáticos (acilcarnitina y acil-CoA), que pueden resultar tóxicos para la célula y también aumentar la incidencia de arritmias debido a sus efectos detergentes en la membrana celular[21-23].

Papel de la quinasa activada por AMP (AMPK)

Es importante tener en cuenta que en situaciones de estrés metabólico, como la isquemia, se activa una enzima clave en la regulación de la homeostasis energética, la AMPK, activación que persiste durante la reperfusión. Esta enzima es una serina/treonina quinasa que contiene una subunidad catalítica (α) y 2 subunidades regulatorias (β y γ). Se ha comprobado que la AMPK es activada por la fosforilación del aminoácido treonina 172 de la subunidad α[24]. En situaciones de isquemia, donde la razón ATP/AMP disminuye, el incremento del AMP, que interactúa con la subunidad γ, aumenta la sensibilidad de la subunidad α a la fosforilación catalizada por la quinasa supresora de tumores, LKB1, que es constitutivamente activa[25-26]. También puede ser activada por las quinasas dependientes de calcio-calmodulina-quinasa (CaMKK α y CaMKK β), en respuesta a aumentos del calcio intracelular[27] (***Figura 3***).

La AMPK estimula los procesos catabólicos productores de ATP (glucólisis, oxidación de ácidos grasos) e inhibe aquellas vías metabólicas que llevan a su consumo (síntesis de proteínas). Al respecto, la translocación de transportadores de glucosa (GLUT-1 y GLUT-4) de una manera insulino-independiente y la actividad de la enzima 6-fosfofructo-2-quinasa (PFK-2) son procesos activados por la AMPK[28-32]. La PFK-2 cataliza la fosforilación de la fructosa-6-fosfato para formar fructosa-2,6-bifosfato, potente activador alostérico de la enzima clave de la glucólisis PFK-1. Por otro lado fosforila e inhibe la enzima acetil-CoA carboxilasa, que cataliza la síntesis del inhibidor fisiológico de la utilización de los ácidos grasos de cadena larga, malonil-CoA (***Figura 4***). De esta forma, la activación de la AMPK en situaciones de isquemia, estimula tanto la glucólisis, como la oxidación de ácidos grasos. Desde el punto de vista energético, estas acciones metabólicas serían beneficiosas durante la isquemia, pero, por lo descripto anteriormente, durante la reperfusión la estimulación de la oxidación de los ácidos grasos que ocurre a expensas de una disminución de la oxidación de la glucosa, y por ende de una disminución de la producción de ATP por mol de oxígeno consumido y de un incremento del desacople entre la glucólisis y la oxidación de la glucosa, resultaría nociva[33-34].

Intervenciones metabólicas: blanco terapéutico para el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

Si bien en las últimas dos décadas se han realizado grandes avances tanto en la investigación de los mecanismos moleculares responsables de la injuria por isquemia-reperfusión como en los mecanismos endógenos protectores y en el desarrollo de intervenciones experimentales que limitan el grado de la evolución del infarto de miocardio, como el pre- y el post-condicionamiento isquémico, los ensayos clínicos no se corresponden con los alentadores resultados de laboratorio. Especialmente, a pesar de los avances en la tecnología de intervención coronaria percutánea -esencial para limitar el tamaño del infarto y preservar la funcionalidad del miocardio- y en el desarrollo de agentes antiplaquetarios y antitrombóticos, no existe una terapia coadyuvante efectiva para prevenir la injuria por reperfusión.

En este contexto, surge la necesidad de explorar nuevos enfoques terapéuticos. Uno de los enfoques, que ha surgido en los últimos años, es la optimización del metabolismo energético cardíaco en la enfermedad isquémica del corazón, realzando la oxidación de la glucosa e inhibiendo la oxidación de los ácidos grasos[35].

Al respecto, la trimetazidina, que inhibe la oxidación de los ácidos grasos y como consecuencia de este efecto sobre el

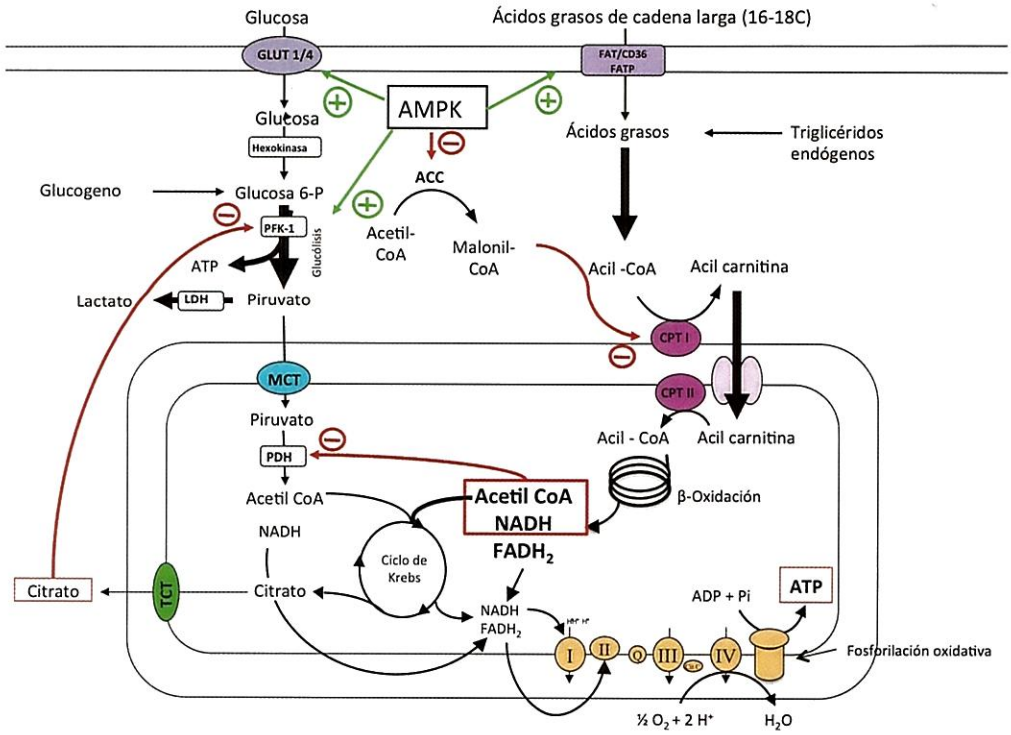


FIGURA 4.

Acciones de la quinasa activada por AMP (AMPK). La AMPK responde activando las rutas catabólicas implicadas en la generación de ATP y inhibe vías metabólicas que implican su consumo. Esta enzima estimula la captación de glucosa mediante la traslocación de transportadores de glucosa (GLUT-1 y GLUT-4) hacia la membrana celular, activa la glucólisis aumentando la formación de fructosa 2,6-bifosfato -activador alostérico de la enzima clave de la vía glucolítica 6-fosfofructosa-1-quinasa (PFK-1)-, al incrementar la actividad de la enzima 6-fosfofructo-2-quinasa (PFK-2). Por otra parte, activa la captación como también la oxidación de ácidos grasos al inhibir a la enzima acetil-CoA carboxilasa (ACC), produciendo la disminución de los niveles de malonil-CoA, inhibidor potente de la carnitina-palmitoil-transferasa 1 (CPT-1), De esta forma, la activación de la AMPK aumenta tanto la glucólisis, como la oxidación de ácidos grasos.

metabolismo celular disminuye la acidosis intracelular y la sobrecarga de sodio y calcio, ha sido evaluada clínicamente y aprobada para el tratamiento de la angina. Esta droga ha mostrado ser efectiva al mejorar la tolerancia al ejercicio físico y reducir los episodios de angina. Empleada en combinación con los agentes tradicionales (β-bloqueantes, antagonistas del calcio, nitratos) ejerce efectos aditivos al reducir los síntomas de la angina inducida por el ejercicio físico[36-38]. Por otra parte, la ranolazina, inhibidor parcial de la β-oxidación, que recíprocamente estimula la PDH y la oxidación de la glucosa es utilizada en la clínica como terapia complementaria para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable[38].

Por último, la administración de glucosa-insulina-potasio, si bien activa quinasas de salvamento de la lesión por reperfusión (RISK: "*reperfusión injury salvage kinases*"), también disminuye la lipólisis periférica y consecuentemente los niveles circulantes de ácidos grasos y estimula la oxidación de la glucosa. Esta intervención al ser realizada dentro de los 90 min de iniciados los síntomas del infarto agudo de miocardio, siendo administrada en la ambulancia, y durante las 12 hs siguientes, ha arrojado resultados satisfactorios en la práctica clínica al disminuir la mortalidad en el hospital[39-40]. Sin embargo, los numerosos ensayos donde la administración no se realizó tan tempranamente no arrojaron resultados satisfactorios[41].

Estos hallazgos enfatizan la importancia de ahondar en la investigación de la influencia del metabolismo energético en la injuria por isquemia-reperfusión cardíaca y explorar intervenciones metabólicas en las primeras horas críticas de iniciados los síntomas -antes de que la zona isquémica progrese hacia tejido infartado-, con la finalidad de enlentecer la progresión de la injuria isquémica, aumentando la ventana de tiempo en que el tejido isquémico permanece viable e incrementando la cantidad de miocardio que pueda ser recuperado por la revascularización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garland PB, Randle PJ, Newsholme EA. Citrate as an intermediary in the inhibition of phosphofructokinase in rat heart muscle by fatty acids, ketone bodies, pyruvate, diabetes, and starvation. Nature **1963**; 200: 169–70.
2. Randle PJ, Newsholme EA, Garland PB. Regulation of glucose uptake by muscle. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, of alloxan-diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles. Biochem J **1964**; 93: 652–65.

3. Hue L, Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. Am J Physiol Endocrinol Metab **2009**; 297: E578–E91.
4. Dennis SC, Gevers W, Opie LH. Protons in ischemia: where do they come from; where do they go to? J Mol Cell Cardiol **1991**; 23: 1077-86.
5. Hausenloy DY, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. J Clin Invest **2013**; 123 (1): 92–100.
6. Bernardi P. The mitochondrial permeability transition pore: a mystery solved? Front Physiol **2013**; 4: 1-4.
7. Hausenloy DY, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. J Clin Invest **2013**; 123 (1): 92–100.
8. Halestrap AP, Richardson AP. The mitochondrial permeability transition: A current perspective on its identity and role in ischaemia/reperfusion injury. J Mol Cell Cardiol **2015**; 78: 129-41.
9. Kurien VA, Oliver MF. Free fatty acids during acute myocardial infarction. Prog Cardiovasc Dis **1971**; 13 (4): 361-73.
10. Christensen JL, Videbaek J. Plasma catecholamines and carbohydrate metabolism in patients with acute myocardial infarction. J Clin Invest **1974**; 54: 278-86.
11. Mueller HS, Ayres SM. Propranolol decreases sympathetic nervous activity reflected by plasma catecholamines during evolution of myocardial infarction in man. J Clin Invest **1980**; 65: 338-46.
12. Lopaschuk GD, Collins-Nakai R, Olley PM, et al. Plasma fatty acid levels in infants and adults after myocardial ischemia. Am Heart J **1994**; 128: 61-7.
13. Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. Circulation **2008**; 117: 2172-7.
14. Liedtke AJ. Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart. Prog Cardiovasc Dis **1981**; 23(5): 321-36.
15. Murphy E, Perlman P, London RE, et al. Amiloride delays the ischemia-induced rise in cytosolic calcium. Circ. Res **1991**; 68:1250-8.
16. Liu B, Clanachan AS, Schulz R, et al. Cardiac efficiency is improved after ischemia by altering both the source and fate of protons. Circ Res **1996**; 79: 940-8.
17. Zucchi R, Ghelardoni S, Evangelista S. Biochemical Basis of Ischemic Heart Injury and of Cardioprotective Interventions. Curr Med Chem **2007**; 14 (15): 1619-37.
18. Prendes MG, Torresín E, Gonzalez M, et al. Ischemic-reperfused rat heart protection by dimethylamiloride is associated with inhibition of the mitochondrial permeability transition. Clin Exp Physiol Pharmacol **2008**; 35: 201-6.
19. Bernardi P, Penzo D, Wojtczak L. Mitochondrial energy dissipation by fatty acids. Mechanisms and implications for cell death. Vitam Horm **2002**; 65: 97-126.
20. Lehninger AL. Reversal of various types of mitochondrial swelling by adenosine triphosphate. J Biol Chem **1959**; 234: 2465-71.
21. Corr PB, Gross RW, Sobel BE. Amphipathic metabolites and membrane dysfunction in ischemic myocardium. Circ Res **1984**; 55: 135–54.
22. DaTorre SD, Creer MH, Pogwizd SM, et al. Amphipathic lipid metabolites and their relation to arrhythmogenesis in the ischemic heart. J Mol Cell Cardiol **1991**; 23 (1): 11-22.
23. Sparagna GC, Hickson-Bick DL, Buja LM, et al. A metabolic role for mitochondria in palmitate-induced cardiac myocyte apoptosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol **2000**; 279: H2124–H32.
24. Hawley SA, Davison M, Woods A, et al. Characterization of the AMP-activated protein kinase kinase from rat liver, and identification of threonine-172 as the major site at which it phosphorylates and activates AMP-activated protein kinase. J Biol Chem **1996**; 271: 27879-87.
25. Hawley SA, Boudeau J, Reid JL, et al. Complexes between the LKB1 tumor suppressor, STRADα/β and MO25α/β are upstream kinases in the AMP activated protein kinase cascade. J Biol **2003**; 2 (4): 28.
26. Woods A, Johnstone SR, Dickerson K, et al. LKB1 is the upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade. Curr Biol **2003**; 13: 2004-8.
27. Hawley SA, Selbert MA, Goldstein EG, et al. 5'-AMP activates the AMP-activated protein kinase cascade, and Ca^{2+}/calmodulin the calmodulin-dependent protein kinase I cascade, via three independent mechanisms. J Biol Chem **1995**; 270: 27186-91.
28. Russell RR 3rd, Bergeron R, Shulman GI, et al. Translocation of myocardial GLUT-4 and increased glucose uptake through activation of AMPK by AICAR. Am J Physiol **1999**; 277: H643-9
29. Russell RR 3rd, Li J, Coven DL, et al. AMP-activated protein kinase mediates ischemic glucose uptake and prevents postischemic cardiac dysfunction, apoptosis, and injury. J Clin Invest **2004**; 114: 495-503.
30. Kurth-Kraczek EJ, Hirshman MF, Goodyear LJ, et al. 5'AMP-activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle. Diabetes **1999**; 48: 1667-71.
31. Barnes K, Ingram JC, Porras OH, et al. Activation of GLUT-1 by metabolic and osmotic stress: potential involvement of AMP-activated protein kinase (AMPK). J Cell Sci **2002**; 115: 2433-42.
32. Marsin AS, Bertrand L, Rider MH, et al. Phosphorylation and activation of heart PFK-2 by AMPK has a role in the stimulation of glycolysis during ischaemia. Curr Biol **2000**; 10: 1247-55.
33. Kudo N, Gillespie JG, Kung L, et al. Characterization of 5'AMP activated protein kinase activity in the heart and its role in inhibiting acetyl-CoA carboxylase during reperfusion following ischemia. Biochim Biophys Acta **1996**; 1301: 67-75.
34. Liu Q, Docherty JC, Rendell JC, et al. High levels of fatty acids delay the recovery of intracellular pH and cardiac efficiency in post-ischemic hearts by inhibiting glucose oxidation. J Am Coll Cardiol **2002**; 39: 718–25.
35. Ussher JR1, Lopaschuk GD. Targeting malonyl CoA inhibition of mitochondrial fatty acid uptake as an approach to treat cardiac ischemia/reperfusion. Basic Res Cardiol. **2009**; 104: 203-10.
36. Stanley WC, Marzilli M. Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: The pharmacology of trimetazidine. Fundam Clin Pharmacol **2000**; 17: 133-45.
37. Chandler MP, Chavez PN, McElfresh TA, et al. Partial inhibition of fatty acid oxidation increases regional contractile power and efficiency during demand-induced ischemia. Cardiovasc Res **2003**; 59: 143-51.
38. Jaswal JS, Keung W, Wang W, et al. Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation - A novel therapeutic intervention in the schemic and failing heart. Biochim Biophys Acta **2011**; 1813: 1333-50.
39. Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the immediate randomized controlled trial. JAMA **2012**; 307: 1925-33.
40. Grossman AN, Opie LH, Beshansky JR, et al. Glucose-insulin-potassium revived current status in acute coronary syndromes and the energy-depleted heart. Circulation **2013**; 127: 1040-8.
41. Mamas MA, Ludwig Neyses L, Fath-Ordoubadi F. A meta-analysis of glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. Exp Clin Cardiol **2010**; 15 (2): e20–e4.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(3): 146-149

Artículo Original

Factibilidad y seguridad de la facilitación con atropina de los estudios de SPECT cardíacos con estrés ergométrico

Feasibility and safety of atropine use in patients with insufficient heart rate during exercise myocardial perfusion SPECT

Miguel Hominal, Ricardo Ferrer, Gerardo Zapata, Jorge López

Instituto Cardiovascular de Rosario. Santa Fe. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 6 de mayo de 2015
Aceptado después de revisión el 19 de junio de 2015
Online el 30 de septiembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Atropina
Pruebas de esfuerzo insuficientes
SPECT

RESÚMEN

Introducción: El valor de la prueba ergométrica (PEG) está relacionado con la frecuencia cardíaca (FC) alcanzada y, en caso de ser insuficiente, el mismo se reduce significativamente. La atropina ha sido utilizada como coadyuvante al apremio farmacológico con ejercicio y dobutamina.
Objetivo: Determinar la factibilidad y seguridad de la administración de atropina endovenosa en pacientes con pruebas de SPECT cardíaca con estrés ergométrico insuficiente.
Métodos: Estudio descriptivo y prospectivo, donde se analizaron los SPECT con PEG insuficiente (FC <85%) desde 2013 hasta 2014. En ausencia de angina y/o alteraciones del ST, se administró atropina. Se evaluó el comportamiento de las variables ergométricas y la presencia de complicaciones o efectos adversos.
Resultados: Se obtuvo una muestra de 148 pacientes, con edad media de 63,4±9 años y 66,9% masculinos. El 79,7% eran hipertensos y 29,1% diabéticos. El 56,1% presentaban cardiopatía isquémica y 77,7% se encontraba en tratamiento con betabloqueantes. La PEG fue positiva en 18,2% (16,9% IST y 6,1% angina). Solo 25,7% resultaron insuficientes a pesar de la facilitación con atropina. Observamos un significativo incremento de la FC, la TAS y el ITT tras la administración del fármaco. La perfusión miocárdica reveló isquemia en 27,7% y fibrosis en 32,4%. Observamos la presencia de TSV autolimitadas en 2 casos y TVNS en 1 caso.
Conclusión: La facilitación farmacológica con atropina endovenosa en la PEG de estudios de SPECT insuficientes resulta útil al aumentar el rendimiento diagnóstico de manera simple y segura.

Feasibility and safety of atropine use in patients with insufficient heart rate during exercise myocardial perfusion SPECT.

Keywords:
Atropine
Stress test. SPECT

ABSTRACT

Background: Stress test clinical value depends on the heart rate (HR) that the patients can reach during exercise. Failure to reach at least 85% of maximal predicted HR decreases its value. Atropine has been being used in such cases as well as dobutamine.
Objectives: To determine the feasibility and safety of atropine administration to raise HR to adequate levels in patients evaluated with cardiac SPECT.
Methods: In a prospective study we included all patients that reached less than 85% of maximal predicted HR between 2013 and 2014. In those who did not present angina or ST deviation, atropine was used. We evaluated stress outcomes, complications and side effects of atropine.
Results: We analyzed 148 patients, mean age of 63,4±9 years and 66,9% men. 79,7% had hypertension and 29,1% referred diabetes. 56,1% had coronary artery disease and 77,7% were under beta blockers treatment. Stress test was positive in 18,2% (16,9% ST deviation and 6,1% angina). Just 25,7% patients were unable to reach 85% of the maximal predicted HR in spite of the use of atropine. After atropine administration a significant increase in HR, systolic blood pressure

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

and rate pressure product were observed. Myocardial perfusion showed ischemia in 27,7% and scar in 32,4%. We reported 2 cases of supraventricular tachycardia and 1 case of non-sustained ventricular tachycardia.

Conclusion: Use of atropine in stress test that fails to reach at least 85% of maximal predicted HR is useful to increase the diagnostic value in a simple and safe manner.

INTRODUCCIÓN

La prueba de esfuerzo constituye el protocolo de estrés mayormente utilizado en los estudios de SPECT cardíaco, ya que aporta datos precisos (capacidad funcional, tolerancia al ejercicio, etc.) y sus resultados son fácilmente interpretados por el cardiólogo clínico[1]. El valor diagnóstico y pronóstico de la prueba ergométrica (PEG) está directamente relacionado con la frecuencia cardíaca (FC) alcanzada, ya que depende del consumo miocárdico de oxígeno[2]. Por lo tanto, en caso de no alcanzar el 80% de la FC máxima predeterminada (220 - edad), un doble producto y/o una carga baja, la sensibilidad y el valor predictivo negativo se reducen de manera significativa[3].

La atropina, un agente anticolinérgico con reconocido efecto cronotrópico positivo, ha sido utilizada clásicamente en estudios ecocardiográficos y gammagráficos de evocación de isquemia como coadyuvante al apremio farmacológico con dobutamina[4-6]. De Lorenzo y cols[7] demostraron que el 93,36% de los pacientes con PEG insuficiente alcanzaron al menos el 85% de la FC máxima tras la administración de 0,6-1,2 mg de atropina en una cohorte de 47 pacientes, sin presentar efectos adversos severos. Posteriormente, De León y cols[8] reportaron la utilidad de 1 mg de atropina como coadyuvante en 172 pacientes con PEG que no alcanzaron adecuada taquicardización (<80%), obteniendo un incremento significativo de la FC en un 44% de los casos. A su vez demostraron que la administración de atropina en este escenario permite obtener criterios gammagráficos de isquemia en una tercera parte de los casos en que no se habría obtenido sin la administración de la misma, tras un análisis comparativo de la perfusión miocárdica (PM) con y sin el fármaco.

El objetivo del trabajo fue determinar la factibilidad y seguridad de la administración de atropina endovenosa en pacientes con pruebas de SPECT cardíaca con estrés ergométrico insuficientes.

MÉTODOS

Estudio descriptivo, con diseño prospectivo, en el cual se analizaron todos los pacientes evaluados mediante SPECT cardíaco con estrés ergométrico insuficiente (FC alcanzada <85%) desde 2013 hasta 2014. De los mismos, ante la ausencia de angina y/o alteraciones del segmento ST, se realizó facilitación mediante atropina previa finalización del esfuerzo. Se excluyeron aquellos (n=16) con contraindicaciones para el uso de atropina, tales como uropatía obstructiva, glaucoma de ángulo estrecho, miastenia grave y enfermedad gastrointestinal obstructiva. Se evaluó la presencia de complicaciones y efectos adversos relacionados con la administración del fármaco.

Se utilizó una cámara gamma digital SPECT marca General Electric, modelo VENTRI de doble cabezal, con colimador de alta resolución. Luego de la administración de 8 mCi de Tc 99 m sestamibi, se obtuvieron imágenes de la captación miocárdica del radiotrazador siguiendo un protocolo de adquisición modo "step and shoot", de órbita circular, comenzando en posición oblicua anterior derecha a 45° y finalizando en posición oblicua posterior izquierda a 45°. El estudio fue almacenado en matriz de 64 x 64. En el proceso de reconstrucción tomográfica se utilizó filtro butterworth. Dos horas después, los pacientes fueron sometidos a stress ergométrico en treadmill, utilizando el protocolo de Bruce limitado por síntomas y se administró 1 mg de atropina endovenosa, al no alcanzar el 80% de la frecuencia cardiaca máxima predeterminada, en ausencia de síntomas o alteraciones del ST. Durante el máximo esfuerzo alcanzado se administró 25 mCi de Tc 99m sestamibi. Se obtuvieron nuevas imágenes según protocolo de adquisición antes detallado. Para el procesamiento de las imágenes se utilizaron softwares de la Universidad de Emory (Cardiac Tool Box) y/o Guido Germano. Para el análisis de los datos se utilizó el programa IBM SPSS

TABLA 1.
Características basales de la población.

Edad	63,4±9,1 (40-85)
Sexo masculino	66,9% (99)
Hipertensión arterial	79,7% (118)
Tabaquismo	31,1% (46)
Diabetes Mellitus	29,1% (43)
Dislipemia	53,4% (79)
Sedentarismo	48% (71)
IMC	29,6±5,4 (19-51)
Infarto previo	37,8% (56)
Angioplastia previa	18,9% (28)
CRM previa	9,5% (14)
Arteriopatía periférica	4,7% (7)
Beta bloqueantes	77,7% (115)
Calcio antagonistas	13,5% (20)
DDVI >55 mm	29,1% (43)
FEVI	58,5±10,2 (30-79)

IMC: Indice de masa corporal; **CRM**: Cirugía de revascularización miocárdica; **DDVI**: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; **FEVI**: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

TABLA 2.
Prueba ergométrica.

Motivo del estudio	
Detección cardiopatía isquémica	21,6% (32)
Valoración status post revascularización	20,9% (31)
Dolor torácico incaracterístico	20,9% (31)
Valoración del status post infarto	19,6 (29)
Angina inestable	% (17)
Disnea	6,8% (10)
Resultado PEG	
Positiva	18,2% (27)
Negativa	51,4% (76)
Inespecífica	4,7% (7)
Insuficiente	25,7% (38)
Angina	6,1% (9)
Infradesnivel del segmento ST	16,9% (25)
% FC alcanzada	81,5±7,6
METS	8,2±2,1

PEG: Prueba ergometrica graduada; FC: Frecuencia cardiaca

Statistics 19. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar, mientras que las variables cualitativas se expresan como números y porcentajes. Se consideró estadísticamente significativo a un valor de p<0,05.

RESULTADOS

Durante el período analizado se realizaron 164 estudios de SPECT cardíaco con PEG insuficiente. De los mismos se excluyeron 16 por presentar contraindicaciones para el uso de atropina (9 por uropatía obstructiva y 7 por glaucoma), obteniendo una muestra final de 148 pacientes.

La edad media de la población fue 63,4±9 años, siendo el 66,9% de sexo masculino. El factor de riesgo de mayor prevalencia fue la hipertensión arterial (79,7%), seguido de la dislipemia (53,4%). Sólo el 29,1% fueron diabéticos. El 56,1% de los pacientes presentaban antecedentes de cardiopatía isquémica, siendo a predominio de infarto de miocardio y revascularización. Un 77,7% se encontraba bajo tratamiento con betabloqueantes y 13,5% con calcio antagonistas. El resto de las características de la población se detallan en **Tabla 1**.

Con respecto al SPECT, el motivo más frecuente de realización del estudio fue la detección de cardiopatía isquémica en pacientes asintomáticos (21,6%), seguido de la valoración del status post revascularización y la presencia de dolor torácico incaracterístico (20,9%) (**Tabla 2**). La PEG resultó positiva en 18,2% de los casos, con presencia de infradesnivel del segmento ST en 16,9% y angina en 6,1%. Solo el 25,7% de los apremios resultaron ser insuficientes, a pesar de la facilitación con atropina.

En cuanto a las variables ergométricas, observamos un significativo incremento de la FC (**Figura 1**) y la presión arterial sistólica (PAS) y, en consecuencia, del doble producto (ITT) tras la administración de atropina como se refleja en **Tabla 3**.

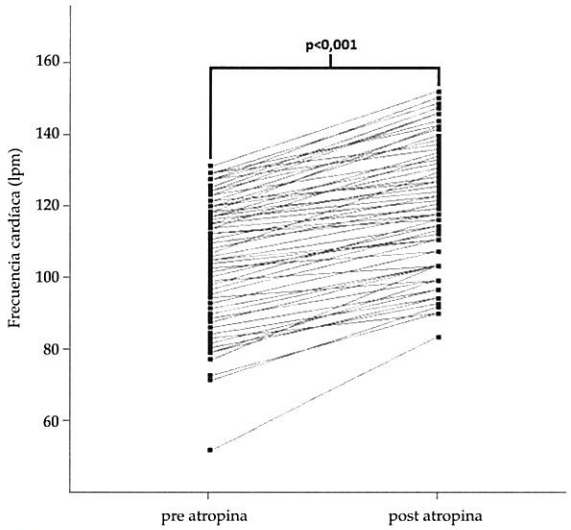


FIGURA 1.
Comportamiento de la frecuencia cardíaca tras la administración de atropina.

Las imágenes de perfusión miocárdica revelaron la presencia de isquemia en un 27,7% de los pacientes y fibrosis en 32,4% (**Tabla 4**).

En cuanto a las complicaciones, tras la administración de atropina observamos la presencia de taquiarritmias supraventriculares autolimitadas en 2 casos y taquicardia ventricular no sostenida en 1 caso.

TABLA 3.
Comportamiento de las variables ergométricas tras la administración de atropina.

	Previa a atropina	Posterior a atropina	Diferencia	p
FC máxima (lpm)	108±13,4	127,6±13,2	19,5±8,9	<0,001
TAS máxima (mmHg)	148,8±19,5	163,1±22,2	14,3±10,9	<0,001
ITT máximo (FC x PAS)	16,149±3,274	20,883±3,873	4,733±2,152	<0,001

FC: Frecuencia cardiacaa; TAS: Tension arterial sistolica PAS: Presion arterial sisstolica; ITT: Doble producto.

TABLA 4.
Perfusión miocárdica.

Isquemia	27,7% (41)
Leve	43,9% (18)
Moderada	34,1% (14)
Severa	22% (9)
Fibrosis	32,4% (48)
Estudio de alto riesgo isquémico	6,8% (10)

DISCUSIÓN

Una prueba de esfuerzo insuficiente debido a una inadecuada taquicardización conlleva a un estudio de PM diagnóstico no concluyente, con la necesidad de realizar nuevos estudios complementarios y exponiendo al paciente a mayor radiación.

En muchas ocasiones, relacionado a diferentes motivos, durante la PEG es cuando se pone de manifiesto la incapacidad del paciente de lograr una adecuada taquicardización, situación por la cual el protocolo de estrés utilizado debería ser reemplazado o combinado con otro apremio (farmacológico). La administración de dipiridamol en ese momento conlleva alargar el ejercicio un tiempo en ocasiones imposible para el paciente, aun disminuyendo el nivel de carga. Es en este escenario donde la facilitación mediante atropina permitiría acortar de una manera significativa estos tiempos.

Aun así, en estos casos donde es necesario sustituir el protocolo de esfuerzo por un apremio farmacológico tal como el dipiridamol, resulta imposible la valoración de ciertas variables relacionadas a la capacidad funcional, tolerancia al ejercicio y consumo miocárdico de oxígeno, datos de suma utilidad para el cardiólogo clínico. La utilización de atropina permitiría aumentar el rédito diagnóstico en muchos de estos casos, permitiendo conservar dichas variables y facilitar la interpretación del médico clínico.

La utilidad de la atropina ya ha sido validada en trabajos previos, pero su respuesta ha variado según las distintas series publicadas. De Lorenzo y cols[7] evaluaron la utilidad de dicho fármaco en 47 pacientes obteniendo una taquicardización adecuada (≥85%) en el 93,6%. Sarullo y cols[9] reportaron una experiencia similar en 397 pacientes sometidos a PEG y dosis entre 1 y 2 mg de atropina, obteniendo un 76,1% de pruebas suficientes. Finalmente, De León y cols[8] evaluaron el uso de la atropina en una serie de 172 pacientes, alcanzando una taquicardización ≥80% en el 44% y un ITT máximo ≥18.000 en el 60%.

En nuestro estudio el 74,3% de las PEG lograron alcanzar una FC ≥85% tras la administración de atropina endovenosa, valor intermedio entre aquellos reportados en estudios previos (**Tabla 5**).

En aquellos pacientes en los cuales la PEG resultó ser insuficiente a pesar de la administración de atropina (n=38), la mediana de los latidos necesarios para alcanzar la FC submáxima fue de 20, lo que pone en evidencia la poca utilidad de la atropina a FC muy bajas.

TABLA 5.
Comparación de las variables ergométricas según distintos registros.

	ICR	De Leon y cols	De Lorenzo y cols
Aumento FC	19,5±8,9	20±8	28,4±2,2
Aumento PAS	12,3±10,9	8,6±5	16,6±2,5
Aumento ITT	4,733±2,152	5,263±1,235	9,880±564

ICR: Instituto Cardiovascular de Rosario; **FC:** Frecuencia Cardíaca; **PAS:** Presión arterial sistolica; **ITT:** Doble producto.

En cuanto a las complicaciones, publicaciones previas han reportado una prevalencia de arritmias entre 5,3 y 29,8%[7,9] tras la administración de atropina, siendo en su gran mayoría extrasístoles supra y ventriculares, fibrilación auricular y fenómenos repetitivos ventriculares (duplas y tripletas). En nuestra experiencia la tasa de arritmias fue del 2%, siendo estas dos casos de taquiarritmias supraventriculares autolimitadas (una de ellas en un paciente con antecedente de fibrilación auricular) y una taquicardia ventricular monomorfa no sostenida de 4 latidos. Esto pone en evidencia la seguridad del fármaco para su utilización en la facilitación de la PEG.

CONCLUSIÓN

La facilitación farmacológica con atropina endovenosa en la prueba de esfuerzo de los estudios de SPECT cardíaco insuficientes resulta útil al aumentar el rendimiento diagnóstico, siendo simple y segura de implementar. La mayor ventaja está dada en aquellas pruebas de esfuerzo en las cuales se pretendería un aumento de entre 10 a 15 latidos para lograr un resultado submáximo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Munagala V, Guduguntla V, Kasravi B, et al. Use of atropine in patients with chronotropic incompetence and por exersice capacity during treadmill stress testing. Am Heart J **2003**; 145: 1046-50.
2. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, et al. The effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomograpphic imaging in detecting coronary artery disease: anaalysis of 462 patients. J Am Coll Cardiol **1989**; 14: 1477-86.
3. Santana-Boado C, Candell-Riera J, Castell-Conesa J, et al. Importancia de los parámetros ergométricos en los resultados de la tomogammagrafía de perfusión miocárdica. Med Clin (Barc) **1997**; 109: 406-9.
4. Elhendy A, Valkema R, van Domburg R, et al. Safety of dobutamine-atropine stress myocardial perfusión scintigraophy. J Nucl Med **1998**; 39; 1662-6.
5. Geleijnsw ML, Elhendy A, Van Domburg RT, et al. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain: echocardiography, perfusion scintigraphy, or both?. Circulation **1997**; 96: 137-47.
6. McNeill A, Fioretti P, el-Said S, et al. Enhanced sensivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. Am J Cardiol **1992**; 70: 41-6.
7. De Lorenzo A, Foester J, Sciammarella SG, et al. Use of atropine in patients with submaximal heart rate during exercise myocardial perfusión SPECT. J Nuc Cardiol **2003**; 10 (1): 51-5.
8. De León G, Aguadé-Bruix S, Aliaga V,et al. Rev Esp Cardiol **2010**; 63 (10): 1155-61.
9. Sarullo F, Ventimiglia C, Taormina A, et al. Safety and feasibility of atropine added in patients with sub-maximal heart rate during exercise myocardial perfusion SPECT. Int J Cardiovasc Imaging **2007**; 23: 511-8.

Artículo Original

Seguridad del ecocardiograma transtorácico para la realización de biopsias endomiocárdicas en post trasplante cardíaco

Transthoracic echocardiogram safety for the performance of endomyocardial biopsies in post-heart transplant

Sebastián Wolff, Manuel Rodriguez, David E Wolff, Sergio Perrone, Guillermo Bortman, Burgos Claudio

Hospital Italiano de Mendoza. Dpto de Cirugía cardiovascular y Transplante de órganos

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 15 de junio de 2015
Aceptado después de revisión el 21 de julio de 2015
Online el 30 de septiembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Biopsia endomicardica
Ecocardiograma transtoraxico
Trasplante cardíaco

RESÚMEN

El proposito del presente trabajo fue evaluar la seguridad del ecocardiograma transtorácico para la realización de biopsias endocárdicas.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo realizado de Noviembre del 2004 a Noviembre del 2013, en 117 pacientes, se analiza edad, sexo, diagnóstico, complicaciones y resultado anatomopatológico. Se realizó punción de vena yugular interna derecha. Se utilizaron biótomos de Schultz Caves o Cordis Bipal. El avance del biótomo fue controlado por eco 2D. Luego del procedimiento, el eco 2D descartaba directamente complicaciones.

Resultados: Se evaluaron 2272 biopsias endocárdicas, 1711 en varones y 561 en mujeres. La edad media fue 51 años, obteniendo un promedio de 4 muestras. Fueron tomadas en forma ambulatoria 2038 muestras. El 100% de los procedimientos fueron guiados por ecocardiografia 2D. Las complicaciones resultantes fueron en 2 oportunidades hemotorax y en 2 nuemotorax. No se consiguió acceso vascular en 26 casos. El 48,32% de las biopsias se realizaron en el primer año, entre el 1er y 5to año el 31,16%,y luego del 5to año el 20,51%.

Conclusiones: La guia ecocardiográfica disminuye los costos, la internación y la exposición a radiaciones. Las complicaciones vinculadas con la práctica son muy bajas: Neumotórax: (0,09%), Hemotorax: (0,09%) y no lograr el acceso vascular: (1,16%). La visualización del posicionamiento del biótomo sobre el septum evita el riesgo de perforación ventricular, como así también el daño sobre el aparato valvular tricuspídeo. Por estas razones se considera la guia ecocardiográfica como de primera elección para realizar biopsias endocárdicas.

Transthoracic echocardiogram safety for the performance of endomyocardial biopsies in post-heart transplant.

Keywords:
Transthoracic echocardiogram
Endocardial biopsies
Heart transplant

ABSTRACT

The aim of this study was to assess the safety of endocardial transthoracic echocardiogram for the performance of endocardial biopsies.

Methods: Observational, retrospective study conducted from November, 2004 to November, 2013. This research analyzed variables such as age, gender, diagnosis, complications and anatomopathological results in 117 patients. A puncture of the internal right jugular vein was undertaken. Schultz Caves or Cordis Bipal bioptomes were employed. The advancement of the bioptome was managed by 2D echo. Once the procedure was completed, the 2D echo directly ruled out any complication.

Results: 2272 endocardial biopsies were evaluated, 1711 in men and 561 in women. The average age was 51, computing an average of 4 samples. Among them, 2038 were collected in an outpatient mode. The entire procedure was guided by 2D Echocardiography. The difficulties presented were: hemothorax (2 cases) and pneumothorax (2 cases). Vascular access could not be achieved on 26 occasions. Within the first year 48,32% were conducted; 31,16% between the first and fifth years; and eventually 20,51% after the fifth year.

Autor para correspondencia: **Dr Sebastián Wolff.** José Federico Moreno 1213. Mendoza (CP5500), Argentina.
e-mail: sebawolff@gmail.com

Conclusions: The echocardiographic guide reduces the costs, the admissions and the exposure to radiation. The difficulties related to practice were low: Pneumothorax: (0,09%), Hemothorax: (0,09%) and no vascular access attained (1,16%). The display of the positioning of the bioptome over the septum avoids the risk of ventricular perforation, as well as the damage of the tricuspid valve. Therefore, the echocardiographic guide is considered the main choice for endocardial biopsies.

INTRODUCCIÓN

Uno de los principales problemas que surge en el post transplante cardíaco, sobre todo dentro del primer año de realizado, es la aparición de rechazo celular agudo, el mismo conlleva el riesgo de la pérdida del implante o el desarrollo a futuro de enfermedad vascular de injerto (rechazo crónico)[1,2,3].

Una de las modalidades de pesquisar el rechazo celular agudo y tratarlo en forma precoz es la realización de biopsias endocárdicas transyugular regladas bajo control ecocardiográfico 2D o 3D[4,5].

En este estudio observacional retrospectivo, se analizaron 2272 biopsias realizadas en el servicio de cirugía cardiovascular del Hospital Italiano de Mendoza donde se evaluó la seguridad del ecocardiograma para realizar este procedimiento, edad, sexo, diagnóstico, número de biopsias/paciente, calidad de las muestras, complicaciones, resultado anatomopatológico de las muestras y reporte de patología.

MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo sobre biopsias endocardicas (BE) en Transplantados cardíacos guiada por ecocardiografía transtorácica. En el Servicio de Cirugía Cardiovascular, departamento de transplante cardíaco, Hospital Italiano de Mendoza, Argentina, de noviembre del 2004 a noviembre del 2013 se sometieron 117 pacientes a 2272 BE, se analiza edad, sexo, diagnóstico, número de biopsias/paciente, calidad de las muestras, complicaciones, resultado anatomopatológico de las muestras y reporte de patología. La indicación clínica del procedimiento está basada en las guías de prácticas clínicas de la sociedad internacional de transplante cardíaco y pulmonar (*"The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients"*)[6] y en lo establecido en el protocolo de manejo del paciente trasplantado en nuestra unidad[7]. El estudio se realiza en forma programada, con ayuno previo de 6 horas para los pacientes pediátricos y 8 horas para los adultos. La BE se realizó bajo vigilancia y monitoreo continuo, el procedimiento se realizó sólo con anestesia local. La frecuencia de realización de biopsias fue: una por semana durante seis semanas, luego una cada quince días por seis semanas más (hasta el tercer mes). Una por mes durante tres meses y una cada dos meses hasta el año. Finalmente, una cada seis meses después del año. Este esquema está sujeto a modificaciones de acuerdo a evolución clínica del paciente, cambios en la medicación, etc.

MATERIALES

- **Introductor**

9F. Percutaneous Sheath Introducer Set Arrow ® (nº CW 08903). 035 inch.dia. Spring-wire guide.

8F. Percutaneous Sheath Introducer Set Arrow ® (nº CW 08803). 035 inch.dia. Spring-wire guide.

- **Biotomo**

Pinza de Biopsia endomiocardica: Argon Jawz Endomyocardial Biopsy Forcep 2,4 mm (0,094" O.D.) x 50 cm non-fenestrated Cup Forceps. 7.5 F.

Pinza de Biopsia endomiocardica Novatome™ (Scholten Surgical) SU102-50, 8F, 50cm, 2,51 mm.

- **Pinza de Biopsia endomiocardica** Schultz Caves (Scholten Surgical) 8 F (**Figura 1**).



FIGURA 1.
Materiales para la realización de la biopsia endocardica.

Todos los procedimientos fueron realizados en posición supina bajo monitoreo electrocardiográfico (ECG) y, en algunos casos, con monitoreo invasivo, según la situación clínica del paciente.

El procedimiento para obtener las muestras de biopsia fue llevado a cabo por el mismo operador. El acceso al corazón fue realizado por punción de la vena yugular interna derecha previa anestesia y antisepsia local, colocándose un introductor.

La correcta punción de la vena mencionada y la posición del introductor se controló mediante la inyección de 5 ml de solución fisiológica y la visualización de burbujas en cavidades derechas mediante ecocardiografía bidimensional.

En primer lugar se colocó el introductor en la vena cava superior, luego de punzar la vena yugular interna derecha. Se insertó luego el biótomo de Schultz Caves de 8 ó 9 French o un biótomo descartable Cordis Bipal de 7 French.

El avance del biótomo fue controlado por eco 2D a través de la aurícula derecha y la válvula tricúspide en la misma

TABLA 1.
Comparación por sexo, edad y número de muestras.

	Mujeres	Varones	Total
Cantidad de biopsias	561/2272 (24,70%)	1711/2272 (75,31%)	2272/2272 (100%)
Edad	50,95 +/-11,92	52,03 +/-14,46	51,77 + /- 13,88
Número de muestras	4,22 +/-0,85	4,37 +/-0,66	4,33 + /- 0,72

TABLA 2.
Comparacion entre pacientes internados y ambulatorios.

Ambulatorios	Internados	Sin datos	Total
2038/2272 (89,71%)	224/2272 (9,86%)	10/2272 (0,43%)	2272/2272 (100%)

cama del paciente. El procedimiento se realiza empleando un ecocardiógrafo marca Philips 5500. Se graba y se almacena en la videoteca de biopsias endocavitarias. Se utilizaron las vistas apical de 4 cámaras, subcostal y paraesternal con el paciente en decúbito supino. La vista más satisfactoria resultó ser la apical de 4 cámaras donde se observaron la aurícula derecha, la válvula tricúspide y el ventrículo derecho (**Figura 2**).

Las vistas subcostales como las paraesternales no resultaron de tanta utilidad para la finalidad perseguida. En reiteradas oportunidades se pudo evaluar simultáneamente la función sistólica del ventrículo izquierdo, el grado de derrame pericárdico y la movilidad de las válvulas cardíacas. Por el contrario, cuando el control se efectuaba por fluoroscopia, era indispensable recurrir al laboratorio de hemodinamia.

El biótomo se abría en el ventrículo derecho y se identificaba el contacto con la pared ventricular por la aparición de extrasístoles ventriculares o por la sensación táctil, y si se realizaba mediante control ecocardiográfico, también se podía visualizar el contacto de la punta del biótomo con el endocardio.

La toma de biopsia se efectuaba mediante el cierre de la pinza del biótomo, extrayéndose la muestra de miocardio, de un diámetro de 1 ó 2 mm. Este procedimiento se repetía de 5 a 10 veces.

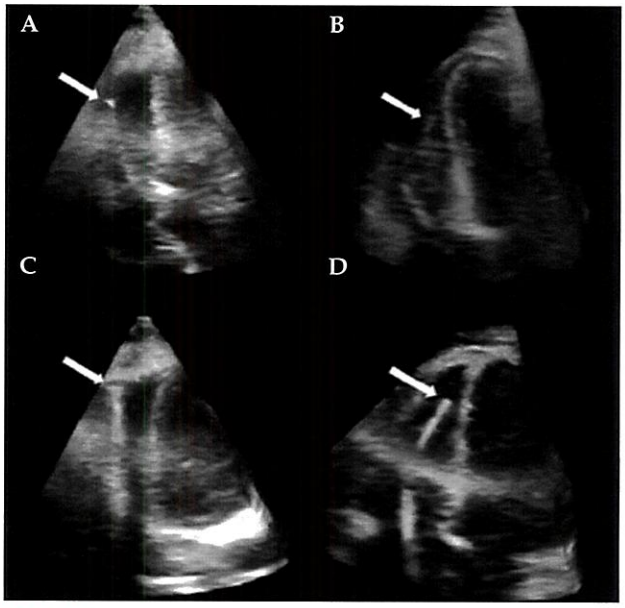


FIGURA 2.
Vista apical 4 cámaras. Guía para realizar la biopsia endocardica.

TABLA 3.
Comparacion por períodos y resultados anatomopatológicos (ISHLT1990).

	< 0,5 años	0,5 - 1 año	1 - 5 años	>5 años	Total
0	410/2272 (18,05%)	110/2272 (4,84%)	308/2272 (13,56%)	263/2272 (11,58%)	1091/2272 (48,02%)
1ª	83/2272 (3,65%)	17/2272 (0,75%)	57/2272 (2,51%)	34/2272 (1,50%)	191/2272 (8,41%)
1B	170/2272 (7,48%)	34/2272 (1,50%)	115/2272 (5,06%)	51/2272 (2,24%)	370/2272 (16,29%)
2	124/2272 (5,46%)	41/2272 (1,80%)	136/2272 (5,99%)	80/2272 (3,52%)	381/2272 (16,77%)
3ª	72/2272 (3,16%)	17/2272 (0,75%)	76/2272 (3,35%)	24/2272 (1,06%)	189/2272 (8,32%)
3B	2/2272 (0,09%)	1/2272 (0,04%)	1/2272 (0,04%)	0/2272 (0,00%)	4/2272 (0,18%)
4	0/2272 (0,00%)	0/2272 (0,00%)	0/2272 (0,00%)	0/2272 (0,00%)	0/2272 (0,00%)
Sin datos	9/2272 (0,40%)	8/2272 (0,35%)	15/2272 (0,65%)	14/2272 (0,62%)	46/2272 (2,00%)
Total	870/2272 (38,29%)	228/2272 (10,03%)	708/2272 (31,16%)	466/2272 (20,51%)	**2272**/2272 (100%)

TABLA 4.
Períodos y resultados anatomopatológicos (ISHLT 2004).

	< 0,5 años	0,5 – 1 año	1 – 5 años	>5 años	Total
0R	410/2272 (18,05%)	110/2272 (4,84%)	308/2272 (13,56%)	263/2272 (11,58%)	1091/2272 (48,02%)
1R	377/2272 (16,59%)	93/2272 (4,09%)	309/2272 (13,60%)	166/2272 (7,31%)	945/2272 (41,59%)
2R	72/2272 (3,17%)	17/2272 (0,75%)	76/2272 (3,35%)	24/2272 (1,06%)	189/2272 (8,32%)
3R	2/2272 (0,09%)	1/2272 (0,04%)	1/2272 (0,04%)	0/2272 (0,00%)	4/2272 (0,18%)
Sin datos	9/2272 (0,40%)	8/2272 (0,35%)	15/2272 (0,65%)	14/2272 (6,62%)	46/2272 (2,00%)
Total	870/2272 (38,29%)	228/2272 (10,04%)	708/2272 (31,21%)	466/2272 (20,42%)	2272/2272 (100%)

Luego del procedimiento, el eco 2D descartaba directamente derrame pericárdico, mientras que si se realizaba por fluoroscopia era necesario efectuar radiografía de tórax.
Todas las biopsias, en las que se puso especial cuidado en la búsqueda de tejido pericárdico, fueron analizadas por microscopía óptica.

RESULTADOS

Entre el mes de Noviembre del 2004 y Agosto del 2013 se llevaron a cabo, en el Hospital Italiano de Mendoza, 2272 BE del VD (**Tabla 1**), 1711 en varones y 561 en mujeres, cuya edad media fue de 51,77 +/- 13,88 años, obteniendo en cada procedimiento un promedio de 4,33+/-0,72 muestras. De las muestras, 2038 fueron tomadas en forma ambulatoria (**Tabla 2**). El 100% de los procedimiento fueron guiados por Ecocardiografia 2D.
Se presentaron como complicaciones hemotorax en 2 oprtunidades (0,09%) y nuemotorax en otras 2 oportunidades (0,09%). No se consiguió acceso vascular en 26 casos (1,14%) (**Figura 3**).
Se diferenciaron 5 períodos de acuerdo al tiempo transcurrido entre la toma de biopsia y el transplante (**Tabla 3**): de 0 a 6 meses 870 (3 8,29%) de 6 meses a 1 año 228 (10,03%) de 1 a 5 años 709 (31,16%) más de 5 años 466 (20,51%).
Del total de biopsias realizadas, el 48,32% se realizaron en el primer año, entre el 1er y 5to año se realizaron el 31,16% (promedio: 6,23% por año), luego del 5to año el 20,51% (promedio 4,1% por año).
Del total de biopsias realizadas los rechazos de grado moderado – severo (3A, 3B y 4; 2R – 3R) que son los que requieren tratamiento con pulsos de esteroides, representaron solamente el 8,5%, los de grado leve (1A, 1B y 2; 1R) que son los que pueden requerir un aumento de la inmunosupresión de base representaron el 41,47%, los de grado O (OR) representaron el 48,02%.
Del total de biopsias endomiocardicas realizadas por periodos, los rechazos moderados o severos (3A. 3B y 4; 2R – 3R)[8, 9, 10] ocurrieron en un 16,3% en el primer año, entre el 1 er y 5to año un 10,84%(promedio: 2,16% x año), luego del 5to año 5,7% (promedio: 1,14% x año), lo que pone en evidencia la mayor prevalencia de los rechazos de alto grado dentro del primer año, sobre todo en el primer semestre (**Tabla 4**). Esta observación nos lleva a decir que las biopsias

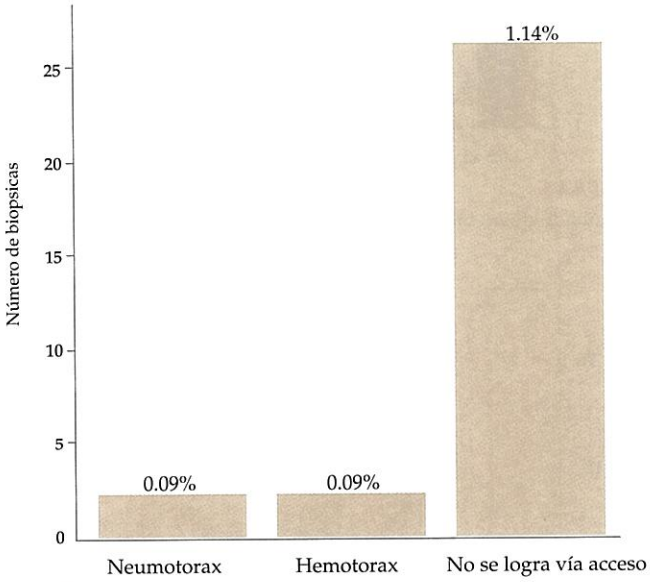


FIGURA 3.
Complicaciones en las biopsias endocardicas realizadas.

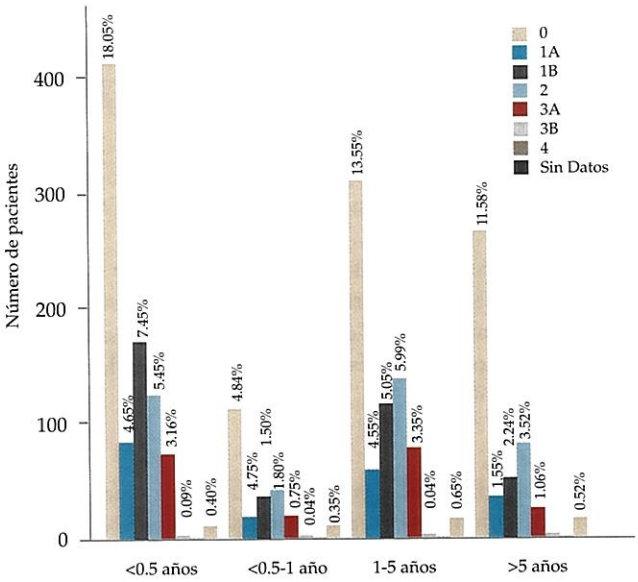


FIGURA 4.
Resultado de las biopsias (ISHLT 1990).

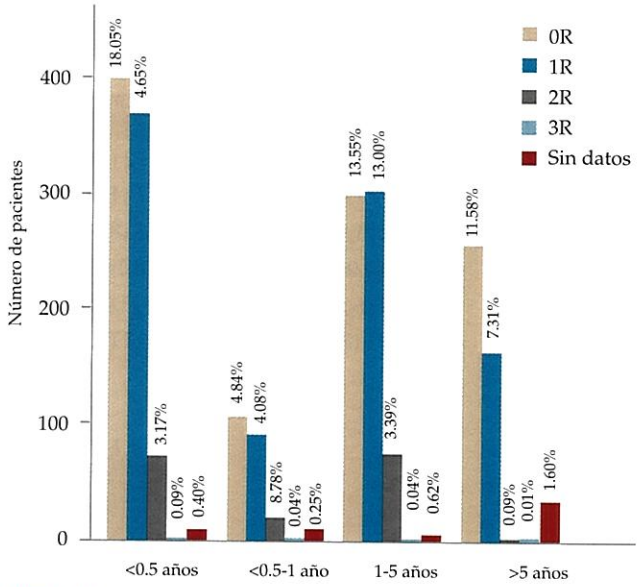


FIGURA 5.
Resultado de las biopsias (ISHLT 2004).

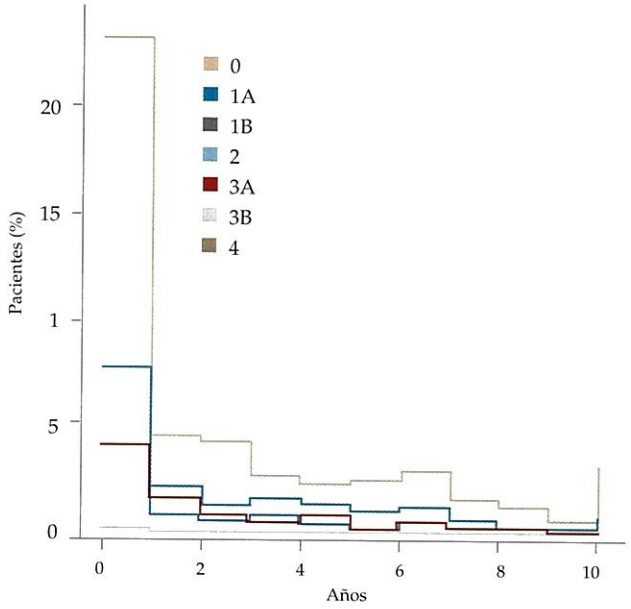


FIGURA 6.
Resultado de las biopsias (ISHLT 1990).

endomiocárdicas regladas deberían realizarse en el primer año del trasplante y deberían continuarse solamente en pacientes con antecedentes de rechazos previos, cambios de medicación, sospecha de rechazo o abandono de la medicación (**Figuras 4, 5, 6** y **7**).

DISCUSIÓN

La realización de biopsia endomiocárdica es un método seguro, con mínimas complicaciones en manos experimentadas, guiada tanto por fluoroscopia como por ecocardiografía bidimensional.

Se realizaron, en nuestro estudio, un total de 2272 biopsias, 561/2272 (24,70%) en mujeres, 1711/2272 (75,31%) en hombres. La edad promedio total fue de 50,95 +/-11,92 en mujeres y 52,03+/-14,46 en hombres. El número promedio de muestras tomadas fue de 4,33+/-0,72. El número total de biopsias realizadas en forma ambulatoria fue de 2038/2272 (89,71%) e internados 224/2272 (9,86%).

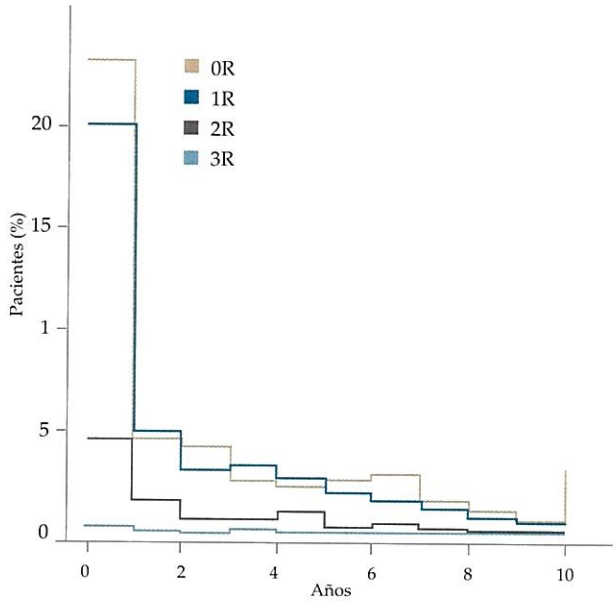


FIGURA 7.
Resultado de las biopsias (ISHLT 2004).

Los problemas surgidos en la realización de esta práctica existieron 30/2272 (1,32%), 2/2272 (0,09%) fueron Neumotórax, Hemotorax 2/2272 (0,09%) y no se logró el acceso vascular en 26/2272 (1,14%).

Las ventajas de realizar la BE[11,12,13] guiada por ecocardiografía sobre la guiada por fluoroscopia son, fundamentalmente, las siguientes: se puede realizar al lado de la cama de pacientes críticos; menor exposición a las radiaciones, sobre todo en pacientes post-trasplante cardíaco en los que el número de biopsias endomiocárdicas que se realizan es considerable; posibilidad de obtener, en el mismo acto, datos de las cavidades cardíacas, espesores parietales, presencia de trombos intracavitarios, función global y regional de ambos ventrículos, morfología de las válvulas y características de los flujos transvalvulares.

En cuanto a los resultados anatomopatologicos de las muestras, 1091/2272 (48,02%) correspondieron a grado 0,191/2272 (8,41%) grado 1A, 370/2272 (16,29%) 1B, 381/2272 (16,77%) grado 2,189/2272 (8,32%) grado 3A, 4/2272 (0,18%) grado 3B y 0/2272 (0,00%) grado 4.

En la distribución por períodos se observó que los rechazos moderados o severos que son los que requieren tratamiento con pulsos de esteroides representaron un 16,3% en el primer año, entre el 1 er y 5to año un 10,84% (promedio: 2,16% x año), luego del 5to año 5,7% (promedio: 1,14% x año). Por lo que, sobre todo en el primer año, momento en el cual se realiza los mayores números de BE, la exposición a radiaciones para el paciente son muy elevadas si se realizan guiadas por fluoroscopia, con este método no se ve

expuesto a las mismas.

Estudios recientes[14] demuestran la utilidad del ecocardiograma tridimensional para guiar el procedimiento que permite mejor visualización de estructuras cardíacas como así también los materiales utilizados para la punción endocárdica. Un estudio presentado en "*Eur J Echocardiogr 2010*" demuestra que tanto la punta de la vaina como la punta del biótomo podrían ser adecuadamente visualizadas en la mayoría de los pacientes que utilizan ecocardiograma de 3 dimensiones en tiempo real (E3DTR). En casi la mitad (46%) de los pacientes, la colocación asumida correcta por fluoroscopia de la vaina, debió ser recolocada luego de los datos obtenidos por E3DTR ya que su posición era subóptima. En 35% de los casos, la punta del biótomo tuvo que ser colocada de nuevo justo antes de la toma de muestras ya que las imágenes obtenidas por E3DTR mostraban sitios insatisfactorios para la muestra.

El beneficio más importante es la capacidad de ofrecer un volumen de datos de imágenes con la percepción de profundidad, tiempo real y velocidades de cuadro clínicamente útiles. Los beneficios adicionales incluyen la capacidad de rastrear la vaina y biótomo a través de las estructuras del corazón derecho y ser capaz de evaluar rápidamente potenciales complicaciones de procedimiento, sin embargo estas técnicas necesitan más utilización en la práctica diaria y estudios más grandes para poder ser indicación en las guías de prácticas clínicas.

CONCLUSIONES

La biopsia endocárdica debe realizarse bajo control ecocardiográfico al presentar ventajas por destacar:

- Se realiza en forma ambulatoria, sin necesidad de internación, el paciente llega desde su domicilio y se retira al mismo a las dos horas (Ambulatorias: (89,71%) vs internados: (9,86%).
- Los costes son bajos, evitando las 24 hs de internación en observación, generando gastos y disminuyendo la disponibilidad de camas en el servicio.
- En pacientes internados, quienes no pueden ser trasladados a Hemodinamia o quirófano la misma puede ser realizada en sala.
- Sobre todo en el primer año, momento en el cual se realiza los mayores números de BE, la exposición a radiaciones para el paciente son muy elevadas. Con este método no se ve expuesto a las mismas.
- Las complicaciones vinculadas con la práctica son muy bajas: Neumotórax: (0,09%), Hemotorax: (0,09%) y no logro de acceso vascular: (1,16%).
- El poder ver el plano valvular tricuspideo evita lesionar el aparato subvalvular, evitando la aparición de insuficiencia tricuspídea.
- El poder ver el posicionamiento del biótomo sobre el septum evita el riesgo de perforación ventricular. En nuestro estudio no hubieron complicaciones intracardíacas y en el 100% de las oportunidades se logró extraer muestras adecuadas.
- El ecocardiograma permite controlar la aparición o no de derrame pericárdico y taponamiento posterior a la instrumentación.
- La realización de BE permiten disminuir en forma progresiva y rápida las dosis de drogas inmunosupresoras, evitando la toxicidad de las mismas e infecciones por gérmenes oportunistas y el desarrollo a futuro de patología tumoral[15,16,17].

Reconocimientos

A la licenciada ***Virginia Iglesias*** por su dedicación y haber facilitado los medios suficientes para llevar a cabo este trabajo. Al Dr. ***Artur Evangelista Masip*** por sus valiosas correcciones. A todos ellos muchas gracias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jeffrey LA, AliceK.J, Jonathan LH, et al. ACCF / AHA Heart Failure Guideline. J Am Coll Cardiol **2013**;.62: 147-239.
2. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol **2012**; 65 (10): 938. e1-e59.
3. Kenneth D, Alain Cohen-Solal, Filippatos G, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol **2008**; 61: 1329-1329.
4. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant **2010**; 29 (8): 914-56.
5. Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. J Am Coll Cardiol **2002**; 40: 970-5.
6. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. J Heart Lung Transplant **2006**; 25: 1024-42.
7. Perrone S, Torino A, Guevara E, et al. Seguridad de la biopsia endomiocárdica transyugular del ventriculo derecho guiada por ecocardiografia bidimensional en pacientes post-transplante cardíaco. Rev Fed Arg Cardiol **1999**; 28: 77-85.
8. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, et al. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. Heart **2011**; 97: 1520-7.
9. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail **2008**; 10: 933-89.
10. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart **2007**; 93: 1137-46.
11. From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS, et al. Current Status of Endomyocardial Biopsy. Mayo Clin Proc. **2011**; 86 (11): 1095-1102.
12. Blomstrom-Lundqvist C, Noor AM, Eskilsson J, et al. Safety of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy guided by two-dimensional echocardiography. Clin Cardiol **1993**; 16 (6): 487-92.
13. San Luis Miranda R, Lázaro-Castillo J, Munayer-Calderón J, et al. Endomyocardial biopsy. Revision and experience of 176 procedures. Arch Cardiol Mex. **2007**; 77 (3): 200-208.
14. Platts D, Brown M, Javorsky G, et al. Comparison of fluoroscopic versus real-time three-dimensional transthoracic echocardiographic guidance of endomyocardial Biopsies. Eur J Echocardiogr **2010**; 11: 637-43.
15. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. Circulation. **2009**; 119: 515-23.
16. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. Eur J Heart Fail **2002**; 4: 361-71.
17. Baughman KL, Baumgartner WA, Reitz BA, Achuff SA: Monitoring of allograft rejection. Heart and heart-lung transplantation. Philadelphia, Saunders Co, **1990**, p 162.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(3): 156-163

Artículo Original

Troponina ultrasensible como predictor de riesgo en cirugía de revascularización miocárdica por síndrome coronario agudo

Ultrasensitive troponin as a predictor of risk for coronary artery bypass surgery for acute coronary syndrome

Mariano Camporrotondo, Juan C Espinoza, Juan P Costabel, Mariano Benzadon, Juan Camou, Mariano Vrancic, Fernando Piccinini, Daniel Navia

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 3 de junio de 2015
Aceptado después de revisión el 8 de julio de 2015
Online el 30 de septiembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Cirugía coronaria
Enfermedad coronaria
Infarto agudo de miocardio

RESÚMEN

El objetivo del presente trabajo es evaluar el valor de la Troponina de alta sensibilidad (TAS) preoperatoria en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica (CRM) por un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) como predictor pronóstico de mortalidad y morbilidad perioperatoria y al seguimiento.

Métodos: Entre noviembre del 2012 y Abril del 2014 se realizaron CRM en 113 pacientes con un SCASEST constituyendo la población de estudio, de los cuales 33 pacientes presentaron troponina de alta sensibilidad negativa (TAS < 0,14 ng/L) y 80 pacientes fue positiva (TAS ≥ 0,14 ng/L). A su vez de aquellos pacientes con troponina positiva (TAS ≥ 0,14 ng/L) se analizaron las características en base al pico de la TAS, según este fuera dentro de las 72hs previas a la cirugía (N = 16) y aquellos más allá de ese rango de tiempo (N = 64).

Resultados: Los pacientes del grupo TAS positiva presentaron mayor incidencia de disfunción ventricular izquierda preoperatoria [0 vs 23 (28,8%), p = 0,001], y una mayor tasa de fibrilación auricular postoperatoria [18 (22,5%) vs. 0, p = 0,003], la sobrevida global fue del 100% para el grupo TAS <0,14 ng/L y del 98,2% ± 1,8% para el grupo TAS ≥ 0,14 ng/L a un año (p = 0,531). La libertad de reintervención fue del 100% para el grupo TAS < 0,14 ng/L y del 95.7% ± 2,5% para el grupo TAS ≥ 0,14 ng/L (p = 0,270).

En los pacientes con TAS positiva, aquellos pacientes sometidos a CRM dentro de las 72hs del pico de TAS presentaron mayor tasa de ACV preoperatorio [3 (18,8%) vs. 1 (1,6%) p = 0,005] y mayor incidencia de fibrilación auricular postoperatoria [7 (43,8%) vs. 11 (17,2%), p = 0,023), siendo la sobrevida a un año del 100% para el grupo sometido a cirugía antes de las 72hs y del 97,4% ± 2,6% para el grupo sometido a cirugía luego de las 72hs del pico (p = 0,491).

Conclusiones: La troponina de alta sensibilidad positiva en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST es predictor de mayor morbilidad pre y postoperatoria pero sin impacto en la mortalidad en el seguimiento. Los pacientes sometidos a cirugía temprana luego de un SCASEST con troponina de alta sensibilidad positiva también presentaron mayor morbilidad pre y postoperatoria con igual resultados al seguimiento.

Ultrasensitive troponin as a predictor of risk for coronary artery bypass surgery for acute coronary syndrome.

Keywords:
Coronary artery bypass graft
Coronary artery disease
Acute myocardial infarction

ABSTRACT

The aim of this study is to assess the value of preoperative high-sensitivity troponin (HST) in patients undergoing CABG for acute coronary syndrome without ST segment elevation (NSTE-ACS) as predictor of perioperative morbidity and mortality and follow-up outcomes.

Methods: Between November 2012 and April 2014, CABG were performed in 113 patients with NSTE-ACS constituting the study population, of whom 33 patients had negative HST (HST <0,14 ng / L) and 80 patients were positive (HST ≥0,14 ng / L). Patients with positive troponin (HST

Autor para correspondencia: **Dr. Mariano Camporrotondo.** Av. Libertador 6302 - Piso 10. (1428) CABA, Argentina.
e-mail: mcamporrotondo@icba.com.ar

≥0,14 ng / L) were analyzed in regard to the peak of the HST if within 72 h of undergoing CABG (N = 16) or 72 h after it (N = 64).

Results: HST positive patients had higher incidence of preoperative left ventricular dysfunction [0 vs. 23 (28,8%), p = 0,001] and a higher rate of postoperative atrial fibrillation [18 (22,5%) vs. 0, p = 0,003], overall survival was 100% for HST <0,14 ng / L group and 98,2% ± 1,8% for group HST ≥0,14 ng / L at one year (p = 0,531). Freedom from reoperation was 100% for the HST <0,14 ng / L group and 95,7% ± 2,5% for the HST group ≥0,14 ng / L (p = 0,270). In patients with positive HST, patients undergoing CABG within 72 hours of the HST peak, the rate of preoperative stroke was higher [3 (18,8%) vs. 1 (1,6%) p = 0,005] and also a higher incidence of postoperative atrial fibrillation was observed [(43,8%) vs. 11 (17,2%), p = 0,023)]. One-year survival was 100% for the surgery before 72 hours and 97,4% ± 2,6% for the surgery 72 h. after the peak (p = 0,491) of HST.

Conclusions: HST in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation is a predictor of pre and postoperative morbidity but without impact on mortality. Patients undergoing early surgery after a NSTEMI with positive HST also had higher preoperative and postoperative morbidity with equal results at follow-up.

INTRODUCCIÓN

El timing óptimo para realizar una cirugía de revascularización miocárdica (CRM) en pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA) es discutido[1]. Varios estudios han demostrado que la CRM cercana a un infarto agudo de miocardio (IAM) reciente implica un alto riesgo de morbilidad y mortalidad postoperatorioa comparado con cirugías realizadas en forma tardía[1,2]. Sin embargo la espera del tiempo óptimo para realizar la operación puede implicar un riesgo elevado de sufrir nuevos eventos coronarios.

La troponina se ha convertido en el gold estándar para la detección y estratificación de riesgo en el SCA. También se ha adoptado para estratificar y definir riesgo perioperatorio en pacientes que se someterán a CRM luego de un SCA reciente[3]. La troponina de alta sensibilidad (TAS) ha significado un aporte para la evaluación de pacientes con SCA, por su alto valor predictivo negativo y su rápida positivización en los casos de lesión miocárdica[4].

El objetivo del presente trabajo es evaluar el valor de la troponina de alta sensibilidad preoperatoria en pacientes sometidos a CRM por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) como predictor pronóstico de mortalidad y morbilidad postoperatoria y al seguimiento.

MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo unicéntrico de pacientes sometidos a CRM por un SCA a los que se le realizo medición de troponina de alta sensibilidad como protocolo de unidad de dolor. Entre noviembre del 2012 y Abril del 2014, 113 pacientes con un SCASEST se realizaron CRM constituyendo la población de estudio.

Pacientes en Estudio

Los pacientes que arribaron al departamento de emergencias con sospecha de síndrome coronario agudo fueron admitidos transitoriamente en la unidad de dolor. Allí fueron evaluados mediante la realización de un interrogatorio, examen físico, ECG y medición sérica de troponina T de alta sensibilidad de acuerdo con el algoritmo de manejo (***Figura 1A***). Se indicó internación con diagnóstico de SCA definido ante la presencia de alguna de las siguientes circunstancias: recurrencia del dolor clasificado como angina "definida" o insuficiencia cardíaca en la evolución, ECG con alteraciones isquémicas agudas y/o elevación de troponina T de alta sensibilidad según protocolo. Los pacientes con SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) se excluyeron del presente estudio. Los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) se realizó cinecoronariografía (CCG), y el timing de la misma fue según el riesgo isquémico (***Figura 1B***). Se indicó CRM luego de consensuar entre cardiólogo de cabecera, cardiólogos intervencionistas y cirujanos cardiacos (Heart Team) optando por la CRM como el método de revascularización en una discusión paciente por paciente. Se tomó como valor pico de troponina al valor de TAS máximo en las 24hs del ingreso.

Definiciones

- **Sospecha de síndrome coronario agudo:** Angina presunta con electrocardiograma (ECG) normal o con alteraciones inespecíficas (desnivel del ST o inversión de la onda T menor de 1 mm, rectificación del ST, aplanamiento de la onda T, signos de sobrecarga ventricular, patrón de repolarización precoz, ondas Q, ausencia de progresión de R en precordiales, bloqueos de la conducción y alteraciones existentes en ECG previos).

Dolor no anginoso con ECG con alteraciones isquémicas inespecíficas.

- **SCASEST**[5,6]: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST o angina inestable.
- **Infarto Agudo de Miocardio sin elevación del segmento ST7**: Elevación de los marcadores de daño miocárdico (preferentemente Troponina) por encima del percentilo 99º de referencia y al menos 1 de los siguientes factores:
  - Síntomas de isquemia miocárdica.
  - Nuevas alteraciones del segmento ST, onda T o nuevo bloqueo de rama izquierda.

TABLA 1.
Características basales preoperatorias.

	Todos los Pacientes (N = 113) < 0,14 ng/L (N = 33)	Troponina Preoperatoria (ng/L)			Días al pico de Troponina en pacientes con Troponina ≥ 0,14 ng/L		
		≥ 0,14 ng/L (N=33)	≥ 0,14 ng/L (N=80)	P	≤3 días (N=16)	> 3 días (N=64)	P
Edad años (Media ± DE)	66,2 ± 10,5	63 ± 10	67 ± 11	0,07	70 ± 10,4	66 ± 10,4	0,230
Sexo femenino	21 (18,6%)	8 (24,2%)	13 (16,3%)	0,32	4 (25%)	9 (14,1%)	0,289
Disfunción del VI (FEy <40%)	23 (20,4%)	0	23 (28,8%)	0,001	5 (31,3%)	18 (28,1%)	0,805
IAM previo	32 (28,3%)	9 (27,3%)	23 (28,8%)	0,874	3 (18,8%)	20 (31,3%)	0,323
Cirugía cardiaca previa	1 (0,9%)	0	1 (1,3%)	0,519	0	1 (1,6%)	0,615
Enfermedad vascular periférica	2 (1,8%)	1 (3%)	1 (1,3%)	0,514	0	1 (1,6%)	0,615
Enfermedad carotidea	3 (2,7%)	1 (3%)	2 (2,5%)	0,873	1 (6,3%)	1 (1,6%)	0,283
Cirugía carotidea	2 (1,8%)	0	2 (2,5%)	0,359	1 (6,3%)	1 (1,6%)	0,283
ATC previa	26 (23%)	5 (15,2%)	21 (26,3%)	0,202	3 (18,8%)	18 (28,1%)	0,446
EPOC	5 (4,4%)	1 (3%)	4 (5%)	0,643	0	4 (6,3%)	0,305
ACV previo	4 (3,5%)	0	4 (5%)	0,191	3 (18,8%)	1 (1,6%)	0,005
Insuficiencia renal crónica				0,271			0,881
NO	107 (94,7%)	33 (100%)	74 (92,5%)		15 (93,8%)	59 (92,2%)	
SI	5 (4,4%)	0	5 (6,3%)		1 (6,3%)	4 (6,3%)	
DIÁLISIS	1 (0,9%)	0	1 (1,3%)		0	1 (1,6%)	
HTA	89 (78,8%)	26 (78,8)	63 (78,8%)	0,996	10 (62,5%)	53 (82,8%)	0,076
Dislipemia	89 (78,8%)	26 (78,8)	63 (78,8%)	0,996	12 (75%)	51 (79,7%)	0,682
Enfermedad de TCI	35 (31%)	9 (42,9%)	26 (28,3)	0,192	5 (31,3%)	12 (18,8%)	0,274
Tabaquismo				0,165			0,710
NO	40 (35,4%)	16 (48,5%)	24 (30%)		6 (37,5%)	18 (28,1%)	
Activo	19 (16,8%)	5 (15,2%)	14 (17,5%)		2 (12,5%)	12 (18,8%)	
Ex tabaquista	54 (47,8%)	12 (34,4%)	42 (52,5%)		8 (50%)	34 (53,1%)	
Diabetes mellitus	8 (24,2%)	27 (33,8%)	35 (31%)	0,320	3 (18,8%)	24 (37,5%)	0,156
Tn pico ng/L (Media ± DE)	425 ± 1092	8,1 ± 2,4	597 ± 1260	0,0001	535 ± 1024	613 ± 1317	0,827
CPK total U/L (Media ± DE)	211 ± 324	94 ± 56	250 ± 365	0,001	283 ± 514	242 ± 325	0,710
CPK MB U/L (Media ± SD)	28 ± 51	11 ± 8,7	34 ± 58	0,002	40 ± 77	33 ± 53	0,686

FEy: Fraccion de eyección; **IAM:** Infarto agudo de miocardio; **ATC:** Angioplastia transluminal coronaria;**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva cronica; **ACV:** Accidente cerebrovascular; **HTA:** Hipertension Arterial; TCI: Tronco de coronaria izquierda; **Ex:** Ex Tabaquista; Tn: Troponina; **CPK:** Creatin fosfokinasa.

- Desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG.
- Nuevos trastornos de la motilidad parietal documentados por métodos de imágenes.
- Imagen trombótica en la cinecoronariografía.

• **Angina Inestable:** Síntomas o signos rápidamente progresivos de isquemia miocárdica o nuevos síntomas o signos en reposo, sin elevación de enzimas cardiacas.

• **Angor crónico estable:** Síntomas o signos de isquemia miocárdica reversibles que habitualmente son inducidos por el ejercicio, las emociones u otros estresantes.

• **Complicaciones posoperatorias:**

- Bajo gasto cardíaco: necesidad de utilización de balón de contrapulsación intraaórtico o uso de drogas inotrópicas por más de 48 horas.
- Infarto agudo de miocardio post CRM (IAM postoperatorio)7: aparición de nueva onda Q o pérdida de la progresión de la onda R en las derivaciones precordiales con un aumento de 10 veces el valor normal de enzimas cardiacas.
- Sangrado posoperatorio: sangrado que requiriera reexploración quirúrgica.
- Accidente cerebrovascular (ACV): déficit neurológico central persistente por más de 24 horas con o sin confirmación por método de imágenes.

TABLA 2.
Características Operatorias y Postoperatorias.

	Todos los Pacientes (N = 113)	Troponina Preoperatoria (ng/L)			Días al pico de Troponina en pacientes con Troponina ≥ 0,14 ng/L		
		< 0,14 ng/L (N = 33)	≥ 0,14 ng/L (N = 80)	P	≤ 3 días (N = 16)	> 3 días (N = 64)	P
Número de anastomosis por paciente	2,9 ± 0,8	2,8 ± 0,6	2,9 ± 0,8	0,520	2,75 ± 0,68	3 ± 0,85	0,281
Uso de AMI bilateral	99 (87,6%)	31 (93,9%)	68 (85%)	0,190	14 (87,5%)	54 (84,4%)	0,754
CRM con circulación extracorporea	2 (1,8%)	1 (3%)	1 (1,3%)	0,514	0	1 (1,6%)	0,615
Síndrome de bajo gasto cardiaco Postoperatorio	2 (1,8%)	0	2 (2,5%)	0,359	0	2 (3,1%)	0,474
IAM postoperatorio	2 (1,8%)	0	2 (2,5%)	0,359	1 (6,3%)	1 (1,6%)	0,283
Sangrado postoperatorio	2 (1,8%)	0	2 (2,5%)	0,359	1 (6,3%)	1 (1,6%)	0,283
Mediastinitis	1 (0,9%)	0	1 (1,3%)	0,519	0	1 (1,6%)	0,615
Fibrilación auricular	18 (15,9%)	0	18 (22,5%)	0,003	7 (43,8%)	11 (17,2%)	0,023
Estadía hospitalaria (días)	5 ± 2,7	3,9 ± 1	5,4 ± 3	0,0001	5,8 ± 2,3	5,4 ± 3,2	0,639
Complicaciones mayores combinadas	5 (4,4%)	0	5 (6,3%)	-,142	2 (12,5%)	3 (4,7%)	0,248

AMI: Arteria mamaria interna; **CRM:** Cirugia de revascularizacion miocardica; **IAM:** Infarto agudo de miocardio.

- Mediastinitis: infección esternal profunda que requiera reexploración quirúrgica.

•**Complicaciones mayores combinadas:** Combinación de síndrome de bajo gasto cardiaco postoperatorio, IAM postoperatorio, Sangrado postoperatorio, Mediastinitis, fibrilación auricular y estadía hospitalaria mayor a 4 días.

•**Mortalidad Operatoria:** Muerte de cualquier causa durante la internación postoperatoria.

•**Reintervención:** Realización de nueva ATC o nueva CRM en el seguimiento.

•**Mortalidad Global:** Muerte de cualquier causa al seguimiento.

Tipo y momento de la cirugía

Todos los pacientes en este grupo fueron operados con la intención de llevar a cabo la CRM sin-CEC (intention to treat) y los criterios utilizados para la conversión a CRM con-CEC fueron la inestabilidad hemodinámica y/o eléctrica. Se realizó esternotomía mediana como acceso en todos los pacientes. La anticoagulación se realizó con heparina sódica a una dosis de 3mg/kg y se utilizó protamina en una relación 1:1 para la reversión del efecto de heparina. La técnica quirúrgica empleada para el procedimiento de cirugía sin-CEC se ha explicitado previamente[8,9] y brevemente consiste en el uso de ambas arterias mamarias internas [arteria mamaria interna izquierda (AMII) y arteria mamaria interna derecha (AMID)] como conductos exclusivos para la revascularización coronaria. No se utilizó ningún otro tipo de conducto arterial o venoso. La configuración técnica más empleada fue la de AMII in situ con anastomosis a la arteria descendente anterior, luego la AMID se utiliza para revascularizar, en forma secuencial, el sistema de la arteria circunfleja y de la coronaria derecha. No se realizó anastomosis sobre la aorta en ningún paciente de esta serie. El momento quirúrgico fue determinado mediante el consenso de médicos cardiólogos y cirujanos, paciente por paciente.

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo, se utilizaron porcentajes para las variables categóricas y media o mediana y desviación estándar (DE) o intervalos intercuartilos 25-75 (IIC 25-75) para variables continuas. La prueba t de Student se usó para comparar variables continuas y el chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para comparar variables categóricas. Las curvas de supervivencia se construyeron utilizando el método de Kaplan-Meier incluyendo la mortalidad hospitalaria, y se compararon mediante la prueba de *log rank test*. El nivel de significancia estadística se estableció como $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con IBM ® SPSS ® Statistics (versión 21).

RESULTADOS

Características preoperatorias, operatorias y resultados tempranos.

Las características basales de la población se muestran en la **Tabla 1**. Del total de los pacientes operados de cirugía coronaria en el contexto de un SCASEST (N = 113), 33 pacientes presentaron troponina de alta sensibilidad negativa (TAS <0,14 ng/L) y en 80 pacientes fue positiva (TAS ≥0,14 ng/L). Los pacientes del grupo TAS positiva presentaron mayor incidencia de disfunción ventricular izquierda preoperatoria [0 vs 23 (28,8%), p = 0,001], mayor pico de

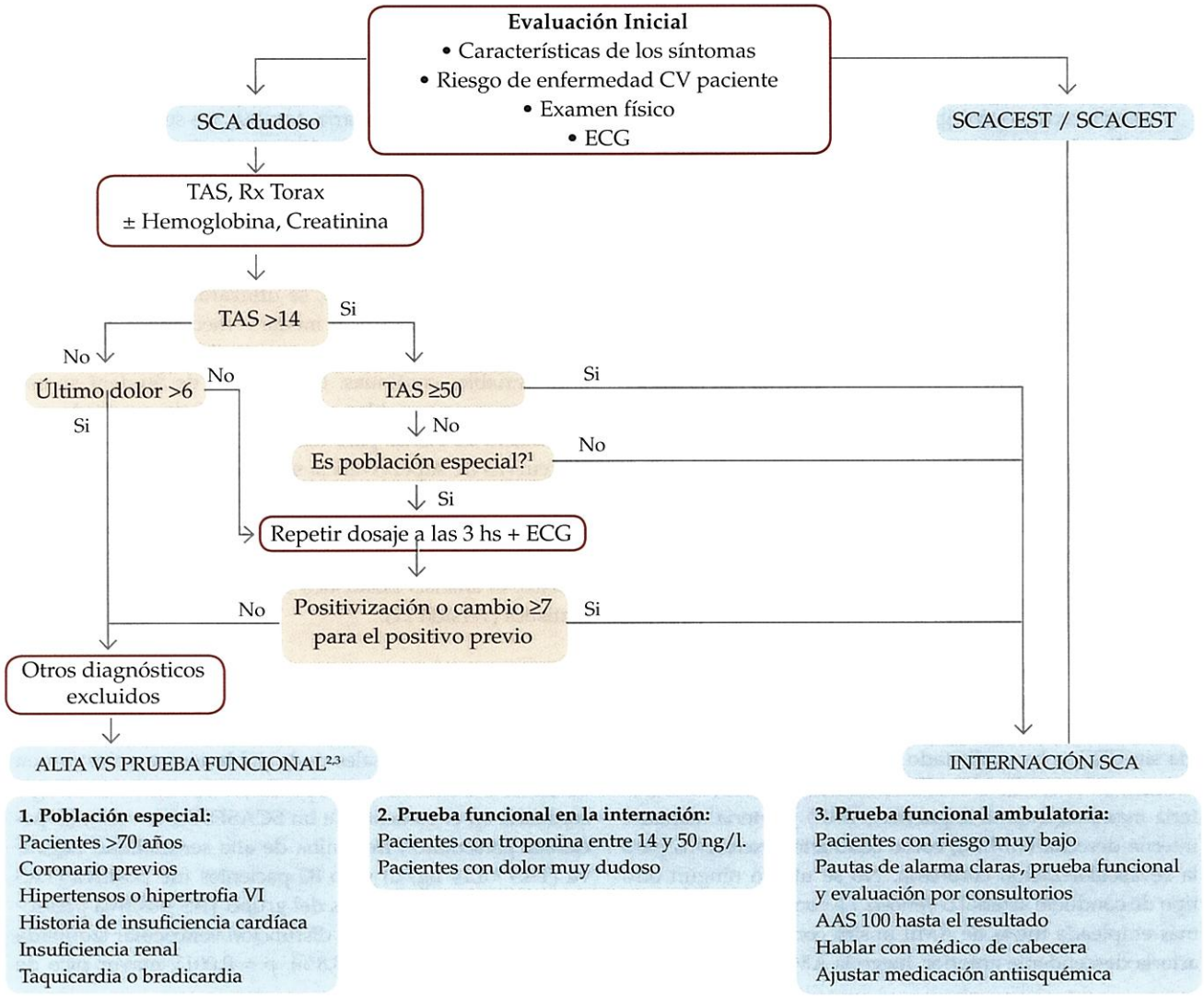
CPK total [250 ± 365 U/L vs. 94 ± 56 U/L, p = 0,001] y de CPK MB (34 ± 58 U/L vs. 11 ± 8,7 U/L, p = 0,002), el resto de las características basales fue similar entre ambos grupos. En la **Tabla 2** se presentan los resultados operatorios, el grupo TAS negativa tuvo una menor estadía hospitalaria (3,9 ± 1 vs. 5,4 ± 3 días, p = 0,0001), mientras que el grupo TAS positiva presento mayor tasa de fibrilación auricular postoperatoria [18 (22,5%) Vs. 0, p = 0,003], siendo el resto de los resultados intrahospitalarios similares entre ambos grupos. A su vez se analizaron las características de aquellos pacientes con troponina positiva (TAS ≥ 0,14 ng/L) en base al pico de la TAS (**Tabla 1**), según este fuera dentro de las 72hs previas a la cirugía (N = 16) y aquellos más allá de ese rango de tiempo (N = 64). El grupo de cirugía dentro de las 72hs del pico de TAS presento mayor tasa de ACV preoperatorio [3 (18,8%) vs. 1 (1,6%) p = 0,005] y mayor incidencia de fibrilación auricular postoperatoria [7 (43,8%) vs. 11 (17,2%), p = 0,023), el resto de las variables pre y operatorias fueron similares entre ambos grupos (**Tabla 2**).

En la población de estudio (N=113) no hubo mortalidad operatoria ni hubo ACV postoperatorio.

Resultados Alejados

La tasa de seguimiento alejado fue del 98,2%. La mediana de seguimiento fue de 398 días (IIC 25-75: 320 - 480 días). La mortalidad global alejada en el seguimiento no fue diferente entre los pacientes sometidos a cirugía coronaria con troponina de alta sensibilidad negativa (TAS <0,14 ng/L) o positiva (TAS ≥0,14 ng/L), siendo la sobrevida global del 100% para el grupo TAS <0,14 ng/L y del 98,2% ± 1,8% para el grupo TAS ≥0,14 ng/L a un año (p = 0,531) (**Figura 2A**). Tampoco hubo diferencia entre grupos en los pacientes sometidos a cirugía coronaria dentro de las 72hs del pico de troponina positiva, siendo la sobrevida global del 100% para el grupo sometido a cirugía antes de las 72hs del pico de troponina y del 97,4% ± 2,6% para el grupo sometido a cirugía luego de las 72hs del pico de troponina a un año (p = 0,491) (**Figura 2B**).

El tiempo libre de reintervención a 12 meses no evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, siendo del 100% para el grupo TAS <0,14 ng/L y del 95.7% ± 2,5% para el grupo TAS ≥0,14 ng/L (p = 0,270) (**Figura 3A**).



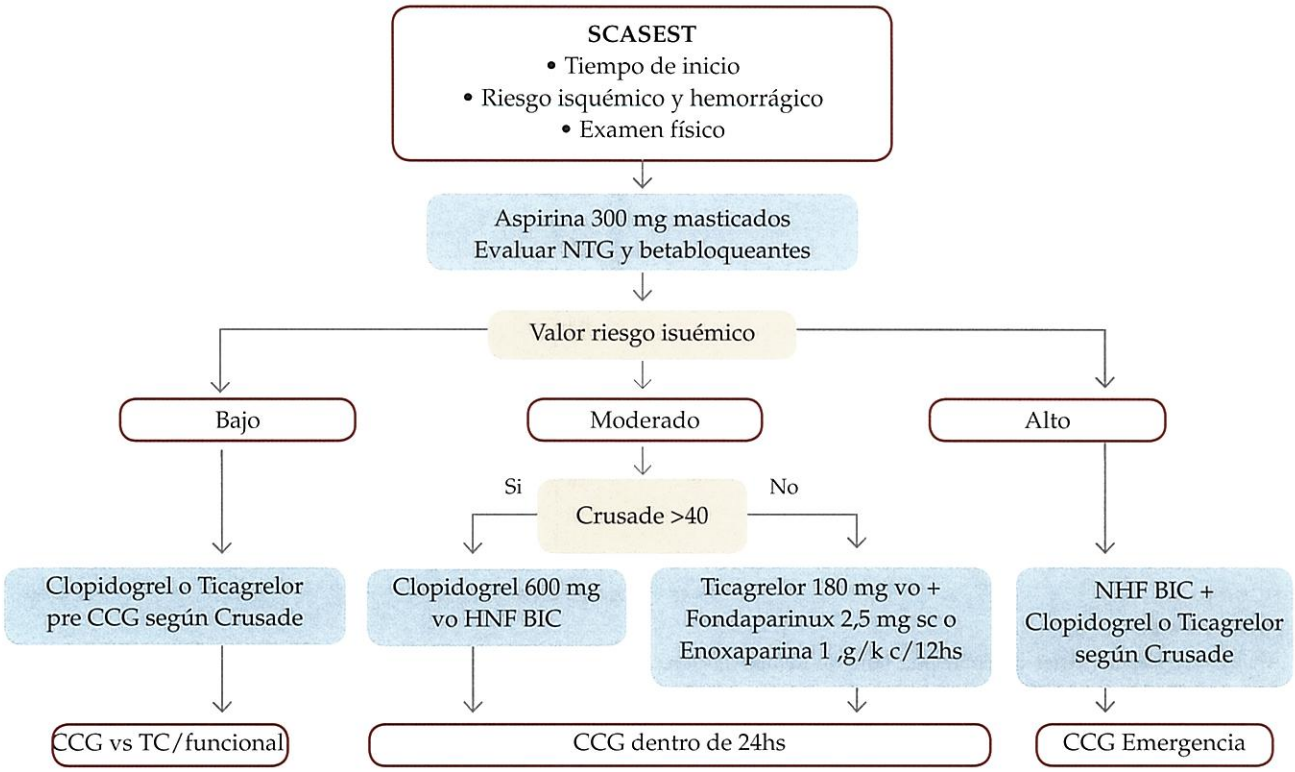


FIGURA 1.

Algoritmo de Manejo del Síndrome coronario Agudo. **A.** Manejo en la guardia externa **B.** Manejo en la internación del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. (**TAS:** Troponina de Alta Sensibilidad. **SCA:** Síndrome Coronario Agudo. **SCASEST:** Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST. **SCACEST:** Síndrome Coronario Agudo con elevación del Segmento ST. **CCG:** Cineconariografía. **HNF BIC:** Heparina No Fraccionada en Bomba de Infusión Continua. **TC:** Tomografía Coronaria).

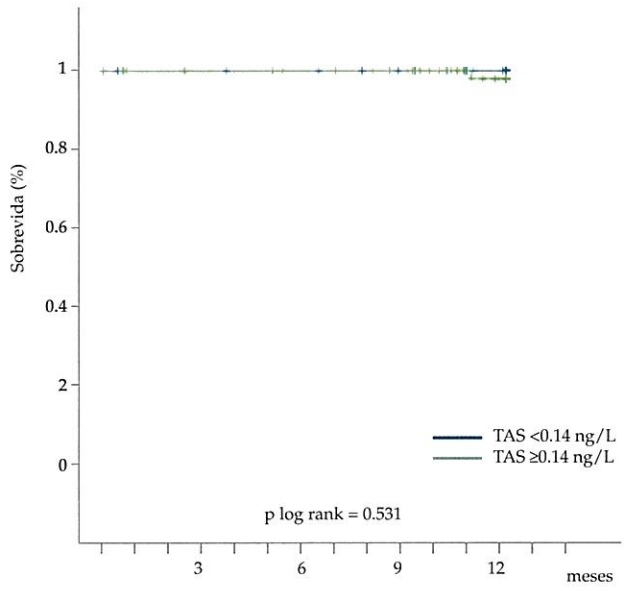


FIGURA 2.A

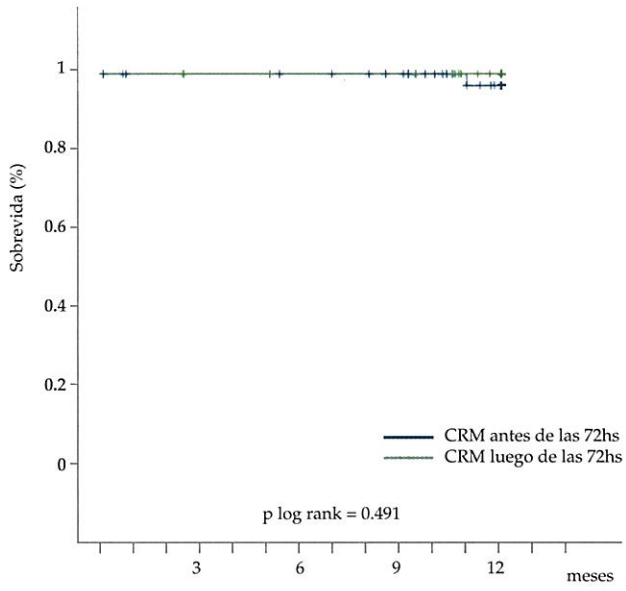


FIGURA 2.B

FIGURA 2.A y B

Análisis de Kaplan-Meier de Sobrevida global. **A.** Pacientes con Troponina < 0,14 ng/L (TAS negativa) Vs. Troponina ≥ 0,14ng/L (TAS positiva). **B.** Pacientes con TAS positivo sometidos a cirugía de revascularización miocárdica en menos de 3 días de pico de Troponina vs. Cirugía luego de los 3 días de pico de Troponina. (**TAS:** Troponina de Alta Sensibilidad. **CRM:** Cirugía de revascularización miocárdica).

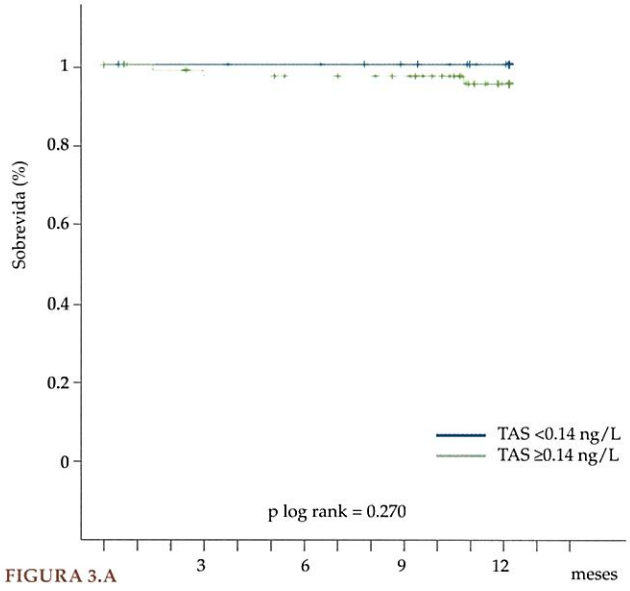


FIGURA 3.A

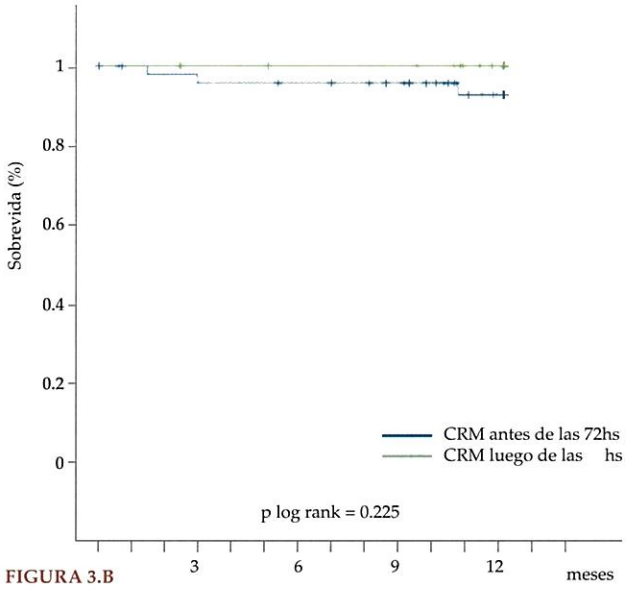


FIGURA 3.B

FIGURA 3. A y B

Análisis de Kaplan-Meier de Sobrevida libre de Reintervención. **A.** Pacientes con TAS < 0,14 ng/L (TAS negativa) Vs. Troponina ≥ 0,14ng/L (TAS positiva). **B.** Pacientes con TAS positiva sometidos a CRM en menos de 3 días de pico de Troponina vs. Cirugía luego de los 3 días de pico de Troponina positiva. (**TAS:** Troponina de Alta Sensibilidad. **CRM:** cirugía de revascularización miocárdica).

Tampoco hubo diferencia entre grupos en los pacientes sometidos a cirugía coronaria dentro de las 72hs del pico de troponina, siendo la libertad de reintervención del 100% para el grupo sometido a cirugía antes de las 72hs, y del 93,6% ± 3,6% para el grupo sometido a cirugía luego de las 72hs del pico de troponina a 12 meses (p = 0,225) (**Figura 3B**).

DISCUSIÓN

La mayoría de los estudios que buscan analizar el tiempo quirúrgico para someter a un paciente a cirugía de revascularización miocárdica luego de un infarto agudo de miocardio no discriminan en infarto con supradesnivel del segmento ST o si él[2,10], sin embargo la distinción entre SCASEST y SCACEST es crítica ya el tratamiento inicial es marcadamente diferente entre ambos tipos de IAM[5,6,11].

Paparella y colaboradores analizaron 184 pacientes con un IAM que se sometieron a CRM y los dividieron en dos grupos según los valores de cTnI preoperatoria, según sea mayor o menor a 0,15 ng/mL. El valor preoperatorio de cTnI ≥0,15 ng/mL fue asociado a mayor incidencia de complicaciones postoperatorias y fue un predictor de mortalidad a 6 meses (odds ratio, 3,7). En nuestro estudio los pacientes con TAS positiva que se sometieron a CRM presentaban mayor tasa de disfunción ventricular izquierda, y en la evolución postoperatoria una mayor estadía hospitalaria y más incidencia de fibrilación auricular postoperatoria, sin esto impactar en la mortalidad, ni postoperatoria, ni al seguimiento.

Los pocos estudios que específicamente examinan el tiempo de la cirugía de revascularización miocárdica luego de un SCASEST son conflictivos. Deeik y colaboradores[12] estudiaron 39 pacientes con IAM no transmural y reportaron que esperar 3 a 5 días para la CRM resultaba en similares resultados postoperatorio en cuanto a reinfarto y muerte comparada con un grupo control de pacientes sometidos a CRM por angina crónica estable. Braxton y cols[13] no encontraron diferencia en la mortalidad quirúrgica en los pacientes con IAM no Q que se someten a cirugía dentro de las 48hs y aquellos pacientes que se someten a cirugía electiva. Weiss y colaboradores[1] evaluaron 40.159 pacientes hospitalizados por un IAM que luego se sometieron a una cirugía de revascularización, los pacientes se estratificaron según el tiempo de la CRM si esta fue "temprana" (antes de los 2 días del IAM) o tardía (3 días o más del IAM). La mortalidad en el grupo temprano fue mayor sugiriendo que la CRM debe ser pospuesta por 3 o más día. En nuestro estudio cuando analizamos los pacientes con elevación de TAS que fueron sometidos a CRM dentro de las 72hs del pico de troponina, solo los pacientes sometidos a cirugía tempranamente presentaron mayor tasa de fibrilación auricular postoperatoria sin impactar esto en la estadía hospitalaria ni en la morbimortalidad postoperatoria.

Limitaciones del estudio

Una de las principales limitaciones de este trabajo es su diseño retrospectivo. Sin embargo, la carga prospectiva de la base de datos y el seguimiento estandarizado probablemente atenúen varios de los sesgos relacionados con este tipo de estudios. Este estudio es observacional y no aleatorizado, por lo cual no podemos descartar efectos adicionales de variables no medidas (ocultas). Otra limitación es que el periodo de tiempo del estudio fue reciente, con lo cual el seguimiento de los pacientes fue corto, esto podría

explicar la baja tasa de eventos al seguimiento.
El tiempo para enviar el paciente a cateterismo cardiaco y luego a CRM fue dejado a consideración del Heart Team, con lo cual puede haber un sesgo en mayor beneficio en los pacientes que se sometieron a cirugía luego de las 72hs del pico de la troponina ya que los pacientes que mueren tempranamente no se someten luego a CRM, sin embargo esta limitación reafirma los hallazgos del presente estudio ya que no se encontró beneficio en retrasar la cirugía.

CONCLUSIONES

En los pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica en el contexto de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, la troponina de alta sensibilidad positiva se asoció a mayor morbilidad postoperatoria (representada por estadía hospitalaria más prolongada y mayor tasa de fibrilación auricular), sin esto impactar en la mortalidad ni en la tasa de eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento alejado. A su vez demorar la cirugía coronaria en los pacientes con TAS positiva no resulta beneficioso en los resultados y podría incrementar el uso de recursos.

Reconocimientos

A la señora Silvia Vultaggio por la realización de seguimiento de pacientes y al Sr. Antonio Bergottini por el manejo de la base de datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, et al. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. J Thorac Cardiovasc Surg **2008**; 135: 503-11.
2. Voisine P, Mathieu P, Doyle D, et al. Influence of time elapsed between myocardial infarction and coronary artery bypass grafting surgery on operative mortality. Eur J Cardiothorac Surg **2006**; 29: 319-23.
3. Paparella D, Scrascia G, Paramythiotis A, et al. Preoperative cardiac Troponin I to assess midterm risks of coronary bypass grafting operations in patients with recent myocardial infarction. Ann Thorac Surg **2010**; 89: 696-703.
4. Costabel JP, Conde D, Lambardi F, et al. Evaluación de un nuevo algoritmo diagnóstico para el síndrome coronario agudo con determinación de Troponina T de alta sensibilidad. Rev Argent Cardiol **2014**; 82: 316-321.
5. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. **2011**; 32 (23): 2999-3054.
6. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al; 2013 ACCF/AHA Guidelines for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation **2013**; 127: 529-555.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. **2012**; 33 (20): 2551-67.
8. Navia D, Vrancic M, Vaccarino G, et al. Cirugía coronaria con conductos arteriales múltiples sin circulación extracorpórea. Rev Argent Cardiol **2004**; 72: 426-432.
9. Navia D, Vrancic M, Vaccarino G, et al. Total arterial off-pump coronary revascularization using bilateral internal thoracic arteries in triple-vessel disease: surgical technique and clinical outcomes. Ann Thorac Surg. **2008**; 86: 524-30.
10. Sintek CF, Pfeffer TA, Khonsari S. Surgical revascularization after acute myocardial infarction. Does timing make a difference? J Thorac Cardiovasc Surg **1994**; 107: 1317–21.
11. Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Consensos y Normas. Consenso de Síndromes Coronarios Agudos. Rev Argent Cardiol **2005**; 73 (Supl 3): 1-62.
12. Deeik RK, Schmitt TM, Ihrig TG, et al. Appropriate timing of elective coronary artery bypass graft surgery following acute myocardial infarction. Am J Surg **1998**; 176: 581–5.
13. Braxton JH, Hammond GL, Letsou GV, et al. Optimal timing of coronary artery bypass graft surgery after acute myocardial infarction. Circulation **1995**; 92: II66–8.

Artículo Original

Percepción de enfermedad en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión arterial. *Estudio piloto*

Perception of disease in patients with type 2 diabetes and hypertension. Pilot study

Adriana Feltri, Carlos Ventura, Eduardo Gallucci, José M Quiroga, José Allevato, Enrique Bavio, Francisco A Mansilla, Pablo A Olavegogeascoechea

Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional del Comahue. Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular del Sur

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 9 de abril de 2015
Aceptado después de revisión el 22 de mayo de 2015
Online el 30 de septiembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Percepción enfermedad
Diabetes
Hipertensión arterial

RESÚMEN

Introducción: El objetivo de este estudio es conocer la percepción en pacientes con dos enfermedades crónicas como diabetes e hipertensión arterial y comparar los hallazgos en relación a nivel socio económico, escolaridad y sitio de atención según sea éste privado o público.

Métodos: Estudio de diseño transversal. Se tomó un muestreo no probabilístico, con una muestra consecutiva a conveniencia de 218 pacientes.

Resultados: Fueron diabéticos 58,7% de los pacientes y 41,3% hipertensos. El 38,5% concurrieron hasta un nivel secundario El 19% tuvieron un ingreso mensual inferior a $ 4000. Del total de los pacientes 26,1% cree que el médico le va a curar la enfermedad. El 58,7% reconoce que tiene diabetes o hipertensión cuando los valores están por arriba de las referencias normales. Aquellos que se atendieron en sitios privados identificaban los parámetros de hipoglucemia o hipotensión y tenían mejor noción de la hemoglobina glicosilada o creatinina, en relación a aquellos que se atendieron en sitios públicos. La comparación entre los grupos de menor ingreso económico mostró diferencia significativa en relación a la percepción de tener diabetes o hipertensión arterial (p=0,006).

Conclusiones: Este estudio muestra que los pacientes con diagnóstico de diabetes o hipertensión arterial tienen un insuficiente nivel de precepción de la enfermedad. La atención en sitios públicos y el nivel de escolaridad mas bajo se evidenciaron como los marcadores de peor percepción de enfermedad en este estudio.

Perception of disease in patients with type 2 diabetes and arterial hypertension. Pilot study.

Keywords:
Perception of disease
Diabetes
Arterial hypertension

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to determine the perception in patients with two chronic diseases such as diabetes and hypertension and compare its findings in relation to socioeconomic status, schooling and institution providing care.

Methods: A cross-sectional study was carried out. A non-probability sampling of 218 patients was taken.

Results: There were 58,7% of diabetic patients and 41,3% were hypertensive. Of the total, 38,5% had a secondary level education, 19% had a monthly income of less than $ 4,000. Of all patients, 26,1% think the doctor will cure the disease, 58,7% admitted having diabetes or hypertension when values are above normal references. Those who were treated at private institutions identified parameters of hypoglycemia or hypotension and had a better notion of glycated hemoglobin or creatinine, in contrast to those who were treated in public institutions. The comparison among lower-income groups showed a significant difference in relation to the perception of having diabetes or hypertension (p = 0,006).

Autor para correspondencia: **Prof. Mag. Pablo A.** Olavegogeascoechea. Av Luis Toschi y Arrayanes. Cipolletti, Río Negro, Argentina.
e-mail: polavego@gmail.com

Conclusions: Our study shows that patients with diabetes or hypertension diagnosis have an insufficient level of perception about disease. Public institutions and the lowest level of schooling were markers of a poorer perception of disease in this study.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los constantes avances en la terapéutica farmacológica en relación con las enfermedades crónicas no transmisibles como la hipertensión arterial (HTA), la diabetes (Dbt) y la dislipemia, la falta de adherencia al tratamiento permanece en niveles elevados[1]. Siendo que la adherencia al tratamiento es una de los puntales en el éxito del tratamiento[2]. Los factores que pueden empeorarla en las enfermedades crónicas son algunos como: factores socioeconómicos [3,4,5,6], factores relacionados al sistema de salud[7,8], factores relacionados a la enfermedad[9,10,11], relacionados al tratamiento[12], relacionados al paciente[13,14,15,16]. Si bien como mencionamos son conocidas varias causas, creemos que la percepción o creencia de la enfermedad puede resumir varios de los factores involucrados en la pobre adherencia al tratamiento es estas patologías. Existen distintos estudios en relación la creencia o percepción de enfermedad en pacientes con hipertensión arterial[17] y con diabetes tipo 2[18], así como la diferencia existente en la percepción de la medicación entre médicos y enfermeros[19] donde la percepción de enfermedad varía y se relaciona a distintas causas. El objetivo de este estudio es conocer la percepción en pacientes con dos enfermedades crónicas como Dbt e HTA y comparar los hallazgos en relación a nivel socio económico, escolaridad y sitio de atención según sea éste privado o público.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trató de un estudio con diseño transversal. Se tomó un muestreo no probabilístico, con una muestra consecutiva a conveniencia de 218 encuestados, que concurrieron a atención espontánea a instituciones públicas o privadas de las Ciudades de Cipolletti y Neuquén. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de diabetes[20] o hipertensión arterial[21].

Se utilizó como herramienta del estudio una encuesta, que se compone de partes de encuestas previamente validadas (*Brief Illness Perception Questionnaire*)[22,23] y (*Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009 Argentina*)[24]. La misma fue personalizada y realizada por encuestador entrenado. Se relevaron variables como: estado socioeconómico (si asistió a un establecimiento educativo, cual fue nivel mas alto alcanzado, cobertura social que posee, ingresos mensuales al hogar) y percepción de la enfermedad a través de las siguientes preguntas:

Conocimientos y creencias sobre la Diabetes

1) Tiene diabetes sólo cuando la glucosa está elevada?; 2) Tiene controlada la diabetes?; 3) Siempre va a tener diabetes?; 4) Los síntomas de la diabetes son mínimos; 5) La diabetes interfiere significativamente con su vida social?; 7) El doctor le va a curar la diabetes?; 8) La glucosa es alta solamente cuando es >200 mg / dl?; 9) La glucosa es baja solamente cuando <110 mg / dl?.

Conocimiento y creencias del tratamiento de la Diabetes

1) Es importante tomar la medicación cuando la glucosa es normal?; 2) Han oído hablar de la prueba A1c (hemoglobina glicosilada); 3) Le preocupan los efectos secundarios de los medicamentos para la diabetes?; 4) Le parece que los medicamentos para la diabetes son difíciles de tomar?.

Conocimientos y creencias sobre la hipertensión arterial

Tiene HTA sólo cuando la presión está elevada?; Tiene controlada la presión arterial?; Siempre va a tener hipertensión arterial?; Los síntomas de la hipertensión arterial son mínimos; La hipertensión interfiere significativamente con la vida social?; El doctor le va a curar la hipertensión?; La presión es alta solamente cuando la máxima es >140 mmHg?; La presión es baja solamente cuando la máxima es <100 mmHg?

Conocimiento y creencias del tratamiento de la hipertensión arterial

1) Es importante tomar la medicación cuando la presión es normal?; 2) Han oído hablar de creatinina?; 3) Le preocupan los efectos secundarios de los medicamentos para la presión?; 4) Le parece que los medicamentos para la presión son difíciles de tomar?.

Análisis estadístico

Se presentan los datos en forma de proporciones. Se utilizo test de Chi^2 para variables dicotómicas y regresión logística para determinar predictores de aquellas variables que arrojen significancia estadística en el análisis univariado. Se utilizó programa estadístico SPSS versión 20.

RESULTADOS

Se realizaron 218 encuestas en dos Instituciones privadas de referencia en atención de pacientes con diabetes (Ciudad de Neuquén, Pcia de Neuquén) y enfermedades cardiovasculares (Ciudad de Cipolletti, Pcia de Río Negro), y en un hospital provincial de complejidad VI de la Ciudad de Cipolletti, durante los meses de septiembre y octubre de 2014. Fueron diabéticos 128 de los pacientes (58,7%) e hipertensos 90 (41,3%). Del total de pacientes, 103 (47,2%) provienen de instituciones privadas y 115 (58,2%) de institución pública.

Estado Socio-económico

Del total, el 83,9% encuestado asistió a un establecimiento educativo y 11% se encuentran asistiendo. La mayoría de los encuestados, es decir 38,5% lo hicieron hasta un nivel secundario; el 36,7% primario y el 11% universitario.

TABLA 1.
Conocimiento y creencias de la enfermedad según sitio de atención, escolaridad e ingresos en el hogar.

	Sitio de Atención			Escolaridad Primaria			Ingreso hogar <4000		
Preguntas	Privado n=103	Público n=121	*p*	Si n=84	No n=144	*p*	Si n=42	No n=178	*p*
Tiene DBT / HTA sólo cuando glucosa y presión está elevada ?	56 (54%)	47 (39%)	0,32	42 (50%)	61 (42%)	0,47	19 (45%)	84 (47%)	0,006
Tiene controlada la DBT / HTA ?	93 (90%)	110 (91%)	0,64	77 (91%)	126 (87%)	0,30	38 (90%)	161 (90%)	0,27
Siempre va a tener DBT / HTA ?	84 (82%)	98 (81%)	0,73	68 (81%)	114 (79%)	0,49	33 (78%)	146 (82%)	0,93
Los síntomas de DBT / HTA son mínimos	80 (78%)	77 (64%)	0,02	58 (69%)	99 (69%)	0,96	24 (57%)	129 (72%)	0,24
DBT/HTA interfieren significativamente con la vida social?	38 (37%)	49 (40%)	0,56	35 (42%)	52 (36%)	0,59	21 (50%)	66 (37%)	0,26
El doctor le va a curar la DBT / HTA?	31 (30%)	28 (23%)	0,45	20 (24%)	39 (27%)	0,48	12 (29%)	45 (25%)	0,75
Pregunta 8[a]	59 (57%)	72 (59%)	0,28	59 (70%)	72 (50%)	0,001	26 (62%)	103 (58%)	0,24
Pregunta 9[b]	56 (54%)	77 (64%)	0,02	59 (70%)	74 (51%)	0,001	26 (62%)	103 (58%)	0,24

DBT: Diabetess; **HTA:** Hipertenson arterial. Preguntas 8 y 9: a Caso pacientes diabéticos: "La glucosa es alta solamente cuando es >200 mg / dl?"; caso pacientes hipertensos: "La presión es alta solamente cuando la máxima es >140 mmHg?"; b Caso pacientes diabéticos: "La glucosa es baja solamente cuando <110 mg / dl?"; caso pacientes hipertensos: "La presión es baja solamente cuando la máxima es <100 mmHg?".

El 62,4% contaba con cobertura de una obra social, incluyendo PAMI (Obra Social para personas jubiladas y/o pensionadas), el 11% tenían plan de salud privado o mutual y 22,9% se atendía en centros públicos.
El 50,9% de los encuestados tuvieron un ingreso mensual inferior a $ 8.000 y en 19% del total el ingreso fue igual o menor a $ 4.000.

Conocimientos y creencias de la enfermedad

El 58,7% reconoce que tiene diabetes o hipertensión cuando los valores de glucemia o presión arterial están por arriba de las referencias normales.
El 89,9% refirió tener controlada su glucemia y la presión arterial, y 176 pacientes (80,7%), refirieron que siempre van a ser diabéticos o hipertensos.
El 68,8% de los pacientes refirió que los síntomas de la enfermedad son mínimos, y el 59,6% de los pacientes refirió que no le ocasiona trastornos en su vida diaria.
Del total de los pacientes, 57 de ellos (26,1%) cree que el médico va a curar su enfermedad.

Conocimiento, creencias del tratamiento

El 84,9% de los pacientes cree que es importante tomar la medicación aun cuando la presión es normal. Solo 86 pacientes (39,4%) escucharon hablar del valor de la hemoglobina glicosilada (en caso de ser diabéticos) o de la importancia de las cifras de creatinina (en caso de ser hipertensos). Al 60,1% de los sujetos encuestados no les preocupan los efectos adversos de la medicación y el 14,7% cree que no es sencillo tomar la medicación para su enfermedad. (***Figura 1***).

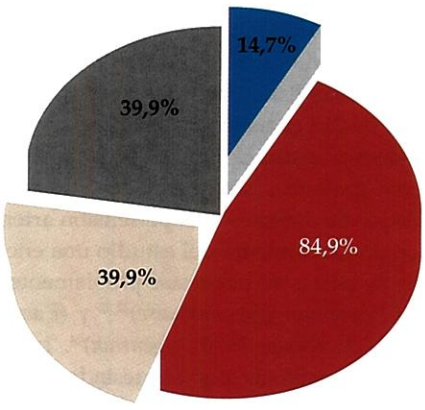


FIGURA 1.
Conocimiento y creencias del tratamiento
Es importante tomar la medicación? Han oido hablar de la HbA1C o Creatina? Le preocupan los efectos secundarios de los medicamentos? Les parece que los medicamentos son difíciles de tomar?

Los tramientos mas empleados fueron: metformina en el 53,3% e insulina en el 45% de los pacientes con diabetes, y en el caso de sujetos hipertensos fueron enalapril y losartan (60,5 y14,8% respectivamente).
Cuando se realizó la comparación entre los grupos según

TABLA 2.
Conocimiento y creencias del tratamiento, según sitio de atención, escolaridad e ingresos en el hogar.

	Sitio de atención			Escolaridad Primaria			Ingreso hogar <4000		
Preguntas	Privado n=103	Público n=121	*p*	Si n=84	No n=144	*p*	Si n=42	No n=178	*p*
Es importante tomar la medicació, cuando la glucosa / presión es normal?	92 (90%)	99 (82%)	0,11	72 (86%)	119 (83%)	0,96	36 (86%)	151 (85%)	0,86
Pregunta 2[a]	50 (48%)	39 (32%)	0,01	18 (21%)	71 (49%)	0,001	7 (17%)	82 (46%)	0,01
Le preocupan los efectos 2 arios de los medicamentos para la presión / diabetes? = **SI**	34 (33%)	54 (45%)	0,18	36 (43%)	52 (36%)	0,30	18 (43%)	66 (37%)	0,11
Le parece que los medicamentos para la presión son difíciles de tomar? = **SI**	13 (13%)	19 (16%)	0,12	11 (13%)	21 (15%)	0,81	8 (19%)	24 (13%)	0,64

a Caso pacientes diabéticos: "Han oído hablar de la prueba A1C (hemoglobina glicosilada) ?"; caso pacientes hipertensos: "Han oído hablar de creatinina?".

el sitio de atención, según éste fuera público o privado (***Tabla 1 y Tabla 2***); los pacientes que se atendieron en sitios privados reconocían como mínimos los síntomas de enfermedad, identificaban los parámetros de hipoglucemia o hipotensión, y tenían mejor información sobre la HbA1C o creatinina, en relación a aquellos que se atendieron en sitios públicos (p=0,02, p=0,02 y p=0,01 respectivamente).

La comparación en relación a las medicaciones mas frecuentemente utilizadas no arrojó diferencias significativas entre individuos tratados en centros privados de aquellos atendidos en centros públicos (metformina 55,7% vs 51,28%, p=0,62; insulina 41% vs 48,7%, p=0,38; enalapril 62% vs 59%, p=0,78).

Nivel educativo: La comparación entre los grupos según el nivel educativo, con nivel primario y aquellos con nivel secundario o mayor (***Tabla 1 y Tabla 2***) mostró que, los pacientes con nivel primario reconocían como hiperglucemia los niveles de glucemia >200 mg% o de hipertensión los niveles de presión sistólica >140 mmHg, la presencia de hipoglucemia o hipotensión en forma más significativa que los pacientes con niveles mayores de nivel educativo (p=0,001) y aquellos con éste último nivel educativo tuvieron mejor noción de la HbA1C o creatinina comparados con los de nivel primario (p=0,001)

La comparación entre los grupos según el ingreso hogar <$4000 vs mayores ingresos, mostró (***Tabla 1 y Tabla 2***) una diferencia significativa entre los de mayor ingreso económico en relación a la percepción de tener Dbt o HTA cuando los límites normales están elevados (p=0,006) y también reconocieron mejor el concepto de HbA1C o creatinina (p=0,01) en relación a los de menor ingreso.

Al realizar el análisis ajustando el nivel educativo a los ingresos a hogar <4000, surge que el nivel educativo secundario o mayor en relación a la noción del concepto de HbA1C o creatinina (p<0,001) fue predictor independiente.

TABLA 3.
Conocimientos y creencias de la enfermedad según sitio de atención en pacientes diabéticos.

Preguntas	**Privado (n=61)**	**Publico (n=70)**	**p**
Tiene diabetes sólo cuando la glucosa está elevada?	27 (44%)	26 (37%)	0,69
Tiene controlada la diabetes?	54 (88%)	65 (93%)	0,32
Siempre va a tener diabetes?	49 (80%)	59 (84%)	0,77
Los síntomas de la diabetes son mínimos	48 (78%)	43 (61%)	0,32
La diabetes interfiere de manera significativa con la vida social?	23 (38%)	29 (41%)	0,66
El doctor le va a curar la diabetes?	17 (28%)	13 (19%)	0,42
La glucosa es alta solamente cuando es >200 mg / dl?	29 (47%)	47 (67%)	0,01
La glucosa es baja solamente cuando <110 mg / dl?	29 (47%)	50 (71%)	0,01

Al comparar los pacientes diabéticos según el sitio de atención (***Tabla 3*** y ***Tabla 4***), se observó mejor conocimiento de los conceptos de HbA1C o creatinina en quienes se atendieron en lugares privados comparados con aquellos que lo hicieron en públicos (p=0,001)

Al comparar los pacientes hipertensos con el lugar de atención no se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la percepción y conocimiento de la enfermedad o tratamiento entre ambos grupos (***Tabla 5 y Tabla 6***)

TABLA 4.
Conocimiento y creencias del tratamiento según sitio de atención en pacientes diabéticos.

Preguntas	Privado (n=61)	Público (n=70)	p
Es importante tomar la medicación cuando la glucosa es normal?	56 (92%)	57 (81%)	0,16
Han oído hablar de la prueba A1C (hemoglobina glicosilada)?	40 (65%)	24 (34%)	0,001
Le preocupan los efectos secundarios de los medicamentos para la diabetes? = **SI**	20 (33%)	28 (40%)	0,69
Le parece que los medicamentos para la presión son difíciles de tomar? = **SI**	11 (18%)	11 (16%)	0,24

TABLA 5.
Conocimientos y creencias de la enfermedad según sitio de atención en pacientes hipertensos.

Preguntas	Privado (n=42)	Publico (n=52)	Valor p
Tiene HTA sólo cuando la presión está elevada?	29 (69%)	21 (40%)	0,01
Tiene controlada la HTA?	39 (92%)	45 (86%)	0,32
Siempre va a tener HTA?	35 (83%)	39 (75%)	0,55
Los síntomas de la HTA son mínimos	32 (76%)	34 (65%)	0,22
La HTA interfiere significativamente con la vida social?	15 (35%)	20 (38%)	0,62
El doctor le va a curar HTA?	14 (33%)	15 (29%)	0,62
La presión es alta solamente cuando la máxima es > a 140 mmHg?	30 (71%)	31 (59%)	0,26
La presión es baja solamente cuando la máxima es < a 100 mmHg?	27 (64%)	34 (65%)	0,97

DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra que los pacientes con diagnóstico de diabetes o hipertensión arterial, teniendo en cuenta que se trata de enfermedades crónicas tiene un nivel de precepción de enfermedad bajo como se observa, que solo un poco más de la mitad de ellos (58,7%) cree que tiene la enfermedad si los niveles de glucemia o presión arterial se encuentran por encima de las referencias normales. Por otro lado casi un 20% considera que el médico les va a curar la diabetes. Solo el 39,4% contestó que alguna vez escucho hablar de la HbA1C o creatinina, siendo éstos objetivos a alcanzar en el manejo de las patologías mencionadas. Estos hallazgos conforman el concepto que los pacientes tienen creencias o precepciones a cerca de la enfermedad y el tratamiento que son inconsistentes con el modelo de enfermedad crónica que padecen.

TABLA 6.
Conocimiento y creencias del tratamiento según sitio de atención en pacientes hipertensos.

Preguntas	Privado (n=42)	Público (n=52)	Valor p
Es importante tomar la medicación cuando la presión es normal?	36 (85%)	42 (80%)	0,60
Han oído hablar de la creatinina?	10 (23%)	15 (29%)	0,58
Le preocupan los efectos secundarios de los medicamentos para la HTA? = **SI**	14 (33%)	26 (50%)	0,15
Le parece que los medicamentos para la HTA son difíciles de tomar? = **SI**	2 (4%)	8 (15%)	0,15

Considerando que la Dbt y la HTA son de las enfermedades no transmisibles más prevalentes y con mayor expectativa de aumento en el mundo[25], también particularmente en nuestro país[26] y aún en nuestra región[27], sería importante afianzar la educación del paciente para su auto-manejo. La educación del paciente ha demostrado logros[28,29] y dificultades como en el caso de los pacientes mayores[30,31] y la realidad con la cuál el médico se encuentra en relación que los pacientes en general no son aquellos seleccionados para los estudios clínicos de donde proviene la evidencia sino justamente son aquellos que no son aptos para el ingreso a los estudios.

En nuestro estudio también se evidenció que el nivel educativo y el bajo ingreso económico al hogar tuvieron diferencias significativas en relación a creencias sobre todo relacionadas al conocimiento de parámetros como la HbA1C y creatinina, siendo el nivel educativo mejor predictor que el ingreso a hogar en la mejor percepción de enfermedad y tratamiento, lo cuál también se reflejó a favor de aquellos que se atendieron en sitios privados de salud. Estas barreras podrían sortearse con programas dirigidos a los pacientes mas vulnerables como ya se han publicado [32, 33,34]. Cuando se analizó por separado el grupo DBT y el grupo HTA según donde se atendían, fuera en ámbito privado o público, fue curioso que en los pacientes con HTA no hubo diferencias significativas entre los grupos mientras que en el grupo Dbt aquellos que se atendían en sitios privados de salud tenían mejor conocimiento sobre la HbA1C y mas claro en concepto de hipoglucemia o hiperglucemia en relación a los pacientes

que se atendían en sitios públicos. Esto puede reflejar que la presión arterial elevada no esté adecuadamente considerada como un factor de riesgo para enfermedad vascular.

El análisis de las medicaciones mas frecuentemente utilizadas muestra una razonable adherencia a las recomendaciones actuales en ambas patologías[35,36]. No obstante es llamativo que un porcentaje muy bajo de pacientes tengan inquietudes relacionadas a los efectos adversos de las medicaciones prescriptas, considerando que al menos las mencionadas, si bien no tienen efectos indeseables de alto riesgo, pueden desarrollar complicaciones[37], que de no pensarlas pueden comprometer el estado clínico del paciente.

CONCLUSIONES

Este estudio piloto muestra que la atención en sitios públicos y la menor escolaridad son marcadores de peor percepción de enfermedad. Esto deja en evidencia que aún debemos trabajar y mucho en mejorar la percepción que los pacientes tienen de su enfermedad. La adecuada educación para el posterior auto manejo ha demostrado ser la herramienta de mayor utilidad en este punto[38]. Para llevar adelante esta propuesta es fundamental la capacitación y generar el adecuado contexto para el educador: el sistema de salud y el médico.

Agradecimientos

A los Dres. Omar Alvaro (Centro Integral de Diabetes), Alejandro Schroeder (Fundación Médica de Río Negro y Neuquén) y Eduardo Caffaratti (Hospital Pedro Moguillansky de Cipolletti) por su inestable colaboracion y coordinacion en sus respectivos centros.

BIBLIOGRAFIA

1. Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. Am J Med **1997**; 102 (2A): 43-9
2. He FJ, MacGregor GA. Cost of poor blood pressure control in the UK: 62000 unnecessary deaths per year. J Hum Hyperten **2003**; 17 (7): 455-7.
3. Weissberg-Benchell J, Glasgow AM, Tynan WD, et al. Adolescent diabetes management and mismanagement. Diabetes Care **1995**, 18 (1): 77-82.
4. Anderson B, Ho J, Brackett J, et al. Parental involvement in diabetes management tasks: Relationships to blood glucose monitoring adherence and metabolic control in young adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. J Pediatr **1997**; 130 (2): 257-65.
5. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. Lancet, **1995**, 346 (8891-2): 1647-53.
6. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA **1979**; 242 (23): 2562-71.
7. Wright JM, Lee C, Chambers GK. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug?. CAMJ **1999**, 161 (1): 25-32.
8. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE, et al. The patient provider relationship: Attachment theory and adherence to treatment in diabetes. Am J Psych **2001**; 158 (1): 29-35.
9. Jarosz-Chobot P, Guthrie DW, Otto-Buczkowska E, et al. Self care of young diabetics in practice. Med Sci Monit **2000**; 6 (1): 129-132.
10. Glasgow RE, McCaul KD, Schafer LC. Self care behaviors and glycemic control in Type 1 diabetes. J Chron Dis **1987**, 40 (5): 399-412.
11. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. Clin Ther **1998**; 20 (4): 671-681.
12. Nuesch R, Schroeder K, Dieterle T, et al. Relation between insufficient response to antihypertensive treatment and poor compliance with treatment: a prospective case-control study. BMJ **2001**, 323 (7305): 142-6.
13. Johnson AL, Taylor DW, Sackett DL, et al. Self-recording of blood pressure in the management of hypertension. CMAJ **1978**; 119:1034-9.
14. Conrad P. The meaning of medications: another look at compliance. Soc Sci & Med **1985**, 20 (1): 29-37.
15. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, et al. Depression and poor glycemic control: A meta-analytic review of the literature. Diabetes Care **2000**, 23 (7): 934-42.
16. Senecal C, Nouwen A, White D. Motivation and dietary selfcare in adults with diabetes: Are self-efficacy and Autonomous self-regulation complementary or competing constructs? Health Psychol **2000**; 19 (5): 452-7.
17. Ross S, A Walker A, MacLeod MJ. Patient compliance in hypertension: role of illness perceptions and treatment beliefs. J Human Hypertens **2004**; 18 (9): 607-13.
18. Mann DM, Ponieman D, Leventhal H, et al. Misconceptions about diabetes and its management among low-income minorities with diabetes. Diabetes Care **2009**; 32: 591-3.
19. Mårdby AC, Åkerlind I, Hedenrud T. General beliefs about medicines among doctors and nurses in out-patient care: a cross-sectional study. BMC Fam Pract **2009**, 10: 35.
20. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care **2014**; 37 (Suppl 1): S81-90.
21. http://www.saha.org.ar/pdf/GUIA_SAHA_VERSION_COMPLETA.pdf
22. Leventhal H. I know distraction works even though it doesn't !.Health Psychol. **1992**; 11(4): 208-9.
23. Broadbent E, Petrie KJ, Main J, et al. The brief illness perception questionnaire. J Psychosom Res **2006**; 60 (6): 631-7.
24. http://www.indec.gov.ar/eah/cuestionario_enfr2009.pdf.
25. WHO. Global status report on noncommunicable diseases. **2010**. Disponible en: http://www.who.int/chp/ncd_global_status_report/en/
26. http://www.msal.gov.ar/images/stories/publicaciones/pdf/11.09.2014-tercer-encuentro-nacional-factores-riesgo.pdf
27. Olavegogeascoechea PA, Allevato JA, Bavio EE, en representacion del Grupo de estudio FARICI. Prevalencia factores de riesgo para enfermedad vascular en la Ciudad de Cipolletti. Estudio: «FARICI». Revista Argentina de Salud Pública. ***En prensa***.
28. Duncan I, Birkmeyer C, Coughlin S, et al. Assessing the value of diabetes education. Diabetes Educ **2009**; 35 (5): 752-60.
29. Berikai P, Meyer PM, Kazlauskaite R, et al. Gain in patients' knowledge of diabetes management targets is associated with better glycemic control. Diabetes Care **2007**; 30 (6): 1587-9.
30. Kimbro LB, Mangione CM, Steers WN, et al. Depression and all-cause mortality in persons with diabetes mellitus: are older adults at higher risk? Results from the Translating Research Into Action for Diabetes Study. J Am Geriatr Soc **2014**; 62 (6): 1017-22.
31. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. Diabetes Care **2012**; 35 (12): 2650-64.
32. TRIAD Study Group. Health systems, patients factors, and quality of care for diabetes: a synthesis of findings from the TRIAD study. Diabetes Care **2010**; 33 (4): 940-7.
33. Feifer C, Nemeth L, Nietert PJ, et al. Different paths to high-quality care: three archetypes of top-performing practice sites. Ann Fam Med **2007**; 5 (3): 233-41.
34. Battersby M, Von Korff M, Schaefer J, et al. Twelve evidence-based principles for implementing self-management support in primary care. Jt Comm J Qual Patient Saf **2010**; 36 (12): 561-70.
35. Standards of Medical Care in Diabetes-2014.American Diabetes Association. Diabetes Care **2014**; 37 (Supp 1): S14-S80.
36. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical Practice Guidelines for the management of hypertension in the community. ASH Paper. J Clin Hyper **2014**; 16 (1): 14-26.
37. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Metformin: Current knowledge. J Res Med Sci. Jul **2014**; 19(7): 658-64.
38. Norris SL, Lau J, Smith SJ, et al. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. Diabetes Care **2002**; 25 (7): 1159-71.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(3): 170-172

Caso Cínico

Síndrome de Laubry-Pezzi en un paciente adulto. Reporte de un caso

Laubry-pezzi syndrome in adult patient. A case report

Rafael Romero González, José Pedroso Rodríguez, Yasser Colao Jiménez, Frank D Padrón Martínez

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermano Ameijeiras". La Habana, Cuba

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 10 de enero de 2015
Aceptado después de revisión el
27 de enero de 2015
Online el 30 de septiembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Laubry
Insuficiencia aórtica
Defecto septal

Keywords:
Laubry
Aortic regurgitation
Septal defect

RESÚMEN

El Síndrome de Laubry-Pezzi es una causa poco frecuente de insuficiencia aórtica. Se caracteriza por defecto septal ventricular y prolapso valvular aórtico. Se presenta el caso de una adulta joven operada en nuestra institución, realizándose sustitución valvular aórtica con prótesis mecánica y cierre del defecto con un parche de dacrón a través de la aorta, con favorable evolución clínica. Este síndrome puede ser diagnosticado raras veces en la adultez, en cuyo caso es válido el tratamiento empleado por nuestro equipo.

Laubry-pezzi syndrome in adult patient. A case report.

ABSTRACT

The Laubry-Pezzi Syndrome is a not very frequent cause of aortic regurgitation. It is characterized by ventricular septal defect and valvular aortic prolapse. The case of a female young adult is presented. She was operated in our institution, performing aortic valvular replacement with mechanical prosthesis and closing of the defect with a Dacron patch through the aorta, with favorable clinical evolution. This syndrome can rarely be diagnosed in adulthood, in which case the treatment used by our team is valid.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Laubry-Pezzi es una causa poco frecuente de insuficiencia aórtica. Fue descrito por estos autores en 1921, y caracterizado por defecto septal ventricular y prolapso valvular aórtico[1]. Este defecto congénito subaórtico produce por efecto Venturi, prolapso de la valva coronariana derecha y en ocasiones de la no coronariana. La mayoría de los casos publicados se describen en infantes y adolescentes[1-4].

En esta presentación se describe el caso de una persona adulta operada en nuestra institución, a quien se le realizó sustitución valvular aórtica con prótesis mecánica St. Jude Medical 21 (21AGN-751) y cierre del defecto con un parche de dacrón a través de la aorta, con favorable evolución clínica.

CASO CLÍNICO

Mujer de 27 años de edad, que vive en una zona rural, sin antecedentes familiares de malformación congénita ni de otra enfermedad, con antecedentes personales de haberse detectado un soplo desde la infancia sin ser estudiado. Llevaba una vida normal, sin síntomas, incluso tiene dos hijos, el menor de 6 años de edad, durante sus embarazos se le detectó un soplo sin darle importancia. En los últimos dos años ha tenido en dos ocasiones ingresos por fiebre de origen desconocido, la más reciente en agosto de 2013, que fue tratada con antibioticoterapia durante 4 semanas (Vancomicina y Gentamicina) y fue interpretada como una posible endocarditis bacteriana, a pesar de tener hemocultivos negativos y no haberse realizado ecocardiograma por vivir en zona rural. Acude a nuestro centro para realizarse ecocardiografía por presentar falta de aire al realizar mínimos esfuerzos desde hacía meses, de moderada intensidad, de 4 minutos de duración, en ocasiones con palpitaciones que ceden con el reposo. Al realizarse ecocardiografía transtorácica (ETT) se encuentra defecto septal ventricular e insuficiencia aórtica por lo que ingresa en la sala de cardiología.

Al examen físico se detecta como datos relevantes edemas en ambos miembros inferiores hasta el nivel de las rodillas. Estertores crepitantes en ambas bases pulmonares. Latido

Autor para correspondencia: Dr. Rafael Romero González. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No 701, entre Belascoain y Márquez González. Centro Habana. Cuba *e-mail:* rafaelromeromd@gmail.com



FIGURA 1.
Eco transtoraxico (ETT). Doppler Aórtico. Muestra el área de regurgitación aórtica.

de la punta desplazado hacia afuera y abajo del 5to espacio intercostal línea medioclavicular. Thrill más intenso a nivel del tercer-cuarto espacio intercostal izquierdo, paraesternal, donde se ausculta soplo pansistólico áspero de frecuencia elevada, grado 4/6, que se irradia a la axila. Además se ausculta escape aórtico largo, grado 2/6. Pulsos pedios disminuidos en amplitud. Frecuencia cardiaca: 80 latidos/minutos. Tensión arterial: 130/70 mmHg.

Laboratorio de ingreso con hemograma y hemoquímica en límites normales. **Radiografía de Tórax:** Gran aumento del Índice cardiotorácico a expensas del ventrículo izquierdo, con rectificación del arco medio y botón aórtico poco prominente. Hilios de aspecto vascular, con apicalización del flujo pulmonar. **Electocardiograma:** Ritmo sinusal, FC 82 lpm, eje del QRS +10°, sin otros datos de relevancia. **Eco transtoraxico:** Ao raíz: 28 mm, AI: 47 mm, AI 4c: 68x50 mm, AD 4c: 62x39 mm, TIV: 10 mm, Pared posterior: 11 mm. **Teicholz:** DTDVI: 65 mm, DTSVI: 44 mm, FEVI: 59%. **A-L:** VTDVI: 165 ml, VTSVI: 64 ml, FEVI: 60%. **VD:** TAPSE: 24 mm, VP (S´): 13 cm/s. **Doppler Aórtico:** V.Max: 175 cm/s, GP: 12,3 mmhg, GM: 8,7 mmhg, área Jet 13,9 cm² (***Figura 1***), Jet excéntrico que choca con valva anterior de la mitral y se dirige por la pared posterior hasta el tercio distal del VI. **Doppler Mitral:** Vel pico E: 117 cm/s, Vel pico A: 27,7 cm/s, E/A: 4,2 TD: 71ms, TRIV: Patrón restrictivo de llenado, área Jet 3,6 cm². **Doppler Tricuspídeo**: Grad pico IT: 36 mmhg. **Doppler Pulmonar:** Tiempo aceleración pulmonar: 112 ms, curva tipo I-II. **Evaluación de la hemodinámica pulmonar:** Pr media TAP: 39 mmhg, QP/QS 0,7. **Descripción 2D/MM: VI:** Remodelado, dilatado, función sistólica global y segmentaria normal. **VD:** levemente dilatado. **Paredes:** grosor parietal normal. **Aurículas:** Dilatación biauricular. **Válvulas:** Defecto septal ventricular perimembranoso con cortocircuito de izquierda a derecha, gradiente trans comunicación interventricular (CIV): 112 mmhg (***Figura 2***), que causa prolapso de sigmoideas no coronariana y coronariana derecha. Existe además abombamiento del septum membranoso. Las sigmoideas coronariana derecha y no coronariana tienen imágenes pequeñas y móviles adheridas a su superficie endocárdica con la apariencia de vegetaciones que protruyen a nivel del TSVI (***Figura 3***). Domo reverso de valva anterior de la mitral secundaria al chorro excéntrico de insuficiencia aórtica. Leve fibrosis de válvula tricuspídea principalmente la valva septal. **Grandes vasos:** dilatación leve de tronco arteria pulmonar (TAP).

La paciente es intervenida quirurgicamente. Se realiza parada del corazón por retroplejía, localizándose defecto septal ventricular subaórtico, de 1cm de diámetro, y valvas aórticas coronariana derecha y no coronariana con lesión calcificada que recordaba una vegetación. Se realiza sustitución valvular aortica con prótesis mecánica ST. Jude Medical 21 y se cierra la comunicación interventricular a través de la aorta con un parche de dacrón con nueve puntos acolchados. El tiempo de circulación extracorpórea fue de 103 minutos y de paro anóxico 87 minutos, con muy buena evolución clinica posterior. Los cultivos de la lesión de las valvas aorticas resultaron negativos y la biopsia informó tejido valvular con lesiones calcificadas.

DISCUSIÓN

El síndrome de Laubry-Pezzi casi siempre se diagnostica en niños y adolescentes, pues es una enfermedad de origen congénito. Este caso, quizás sea uno de los detectados más tardíamente (27 años), nos muestra que en ocasiones puede pasar desapercibido y diagnosticarse en edad adulta.

La mayoría de los autores recomiendan realizar la corrección del defecto septal ventricular en edades tempranas, lo cual disminuiría el riesgo de desarrollo de insuficiencia aórtica, que se incrementa con la edad. El caso que nos ocupa muestra una válvula deteriorada, con calcificaciones que pudieron acelerarse por la posibilidad de endocarditis no diagnosticadas, además la turbulencia generada en el tracto de salida del ventrículo izquierdo pudo contribuir a un mayor deterioro, lo cual pudiera confirmar la teoría de que con el paso del tiempo el daño de la válvula es mayor.

Existe consenso de que siempre que sea posible estos ca-

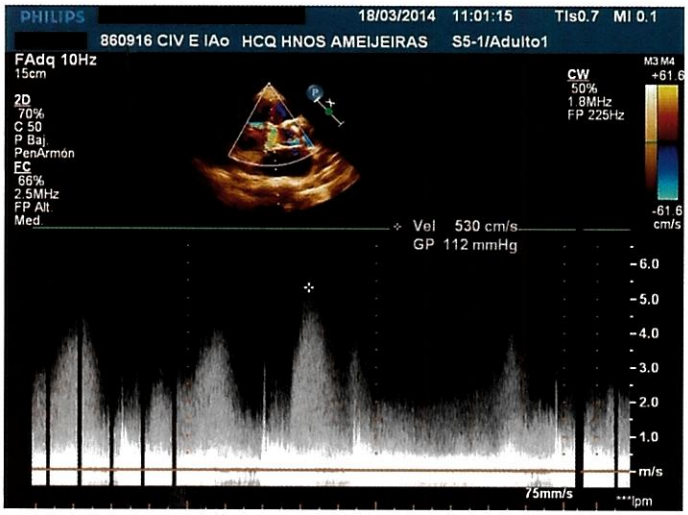


FIGURA 2.
Eco transtoraxico (ETT). Muestra el defecto septal ventricular y su gradiente trans comunicación ventricular.



FIGURA 3.
Eco transtoraxico (ETT). Eje largo vista paraesternal. Imagen con apariencia de vegetación en la valva coronariana derecha

sos deben tratarse con plastia de la aorta, aunque a veces a largo plazo requieren otra intervención como en el caso descrito por Martínez-Quintana[1]. Siempre que se trate de una adulta joven con planes de embarazo, y requiera sustitución valvular, se prefiere optar por una prótesis biológica; pero en esta paciente con dos hijos y concepción satisfecha, se decidió colocar una prótesis mecánica, al tratarse de una mujer con buena expectativa de vida.

La corrección de la comunicación interventricular siempre que sea posible debe intentarse a través de la aorta. La posición característica de este defecto, subaórtico y supracristal, lo facilita. En pocas ocasiones se requerirá abrir la aurícula derecha o buscar otra vía de acceso, que se reserva para casos con anatomía muy compleja.

No es tan raro que estos pacientes desarrollen endocarditis, sobre todo cuando se tratan de adolescentes o adultos jóvenes, pues tienen sustrato anatómico para hacerlas, Kraiem[4], por ejemplo, publicó un caso con endocarditis por enterococo, por lo que siempre se debe tener en cuenta esta posibilidad ante la presencia de fiebre.

CONCLUSIONES

El caso clínico presentado nos acerca al conocimiento de este raro síndrome, y la posibilidad de ser detectado en la adultez, variante en la que es válido el tratamiento quirúrgico realizado que incluye sustitución valvular aórtica con prótesis mecánica y corrección del defecto con parche sintético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Quintana E, Rodríguez- González F, López-Gude MJ. Laubry-Pezzi syndrome with aortic root dilatation treated with a bentall and de bono procedure. World J Pediatr Congenit Heart Surg **2013**; 4: 299-301.
2. Piazza F, Santoro G, Russo MG. Aortic insufficiency due to ventricular septal defect (Laubry-Pezzi syndrome). J Cardiovasc Med (Hagerstown) **2013**; 14: 164-5.
3. Pornin M, Bickert P, Pauly-Laubry C, et al. Course and management in Laubry-Pezzi syndrome. A multicentre study of 55 cases. Arch Mal Coeur Vaiss **1979**; 72: 545-51.
4. Kraiem S, Chehaibi N, Lahidheb D, et al. Infectious enterococcal endocarditis associated with Laubry and Pezzi syndrome. Tunis Med **2000**; 78: 66-9.

Caso Clínico

Dos taquicardias isorritmicas durante la reperfusion de infarto agudo de miocardio

Two isorhythmic tachycardias during reperfusion in acute myocardial infarction

Oscar A Pellizzón, Mario D Gonzalez*, Lucas Arias, Gabriel Tissera

*Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina. * Hershey Medical Center. Pensilvania State University. USA*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 4 de marzo de 2015
Aceptado después de revisión el 21 de marzo de 2015
Online el 30 de septiembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declarn no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Infarto agudo de miocardio
Taquicardia con QRS angosto
Taquicardia con QRS ancho
Taquicardia ventricular

Keywords:
Acute myocardial infarction
Narrow QRS tachycardia
Wide QRS tachycardia
Ventricular tachycardia

RESÚMEN

Se presenta un caso de infarto agudo de miocardio reperfundido con dos taquicardias raramente observadas: una con QRS angosto (taquicardia auricular) y otra con QRS ancho (taquicardia ventricular). Ambas taquicardias presentan longitudes de ciclo similares configurando una taquicardia con latidos fusionados. Esta situación implica una disociación auriculo-ventricular y diagnóstico de taquicardia ventricular. Se desarrolla una explicación de por qué se evidencia este fenómeno y su probable mecanismo electrofisiológico.

Two isorhythmic tachycardias during reperfusion in acute myocardial infarction.

ABSTRACT

A case of an acute and reperfused myocardial infarction with two scarcely observed tachycardias is presented: one of them with a narrow QRS (atrial tachycardia) and the other one with wide QRS (ventricular tachycardia). Both tachycardias showed similar cycle lengths configuring a tachycardia with fused beats. This situation implies atrioventricular dissociation and diagnosis of ventricular tachycardia. An explanation on why this phenomenon take place and its potential electrophysiological mechanism are provided.

La taquicardia ventricular (TV) es frecuentemente vista en la fase crónica del infarto agudo de miocardio. El diagnóstico a veces es desafiante por la dificultad en reconocer ciertos criterios electrocardiográficos. La disociación aurículo ventricular es diagnóstico de TV, aunque la taquicardia ventricular monomorfa sostenida (TVMS) ocurre varios años después del infarto de miocardio (IAM) cuando la remodelación miocárdica provoca las condiciones propicias para la reentrada. Por el contrario, en la fase aguda, después de una injuria isquémica, las TV son polimórficas y pueden degenerar en fibrilación ventricular. El diagnóstico de TVMS a veces es difícil porque se debe diferenciar de otras causas de taquicardia con QRS ancho[1-3], especialmente cuando se asocia a otra arritmia que ocurre en forma simultánea.

Nosotros presentamos un caso donde analizamos los hallazgos electrocardiográficos de una taquicardia con QRS ancho asociada a otra arritmia durante el curso de un IAM.

CASO CLÍNICO

Un paciente de 44 años ingresa a nuestro hospital por presentar un dolor de pecho de dos horas de evolución y un episodio sincopal. Tenía antecedente de hipertensión arterial y tabaquismo. En la sala de Emergencias se constata una presión arterial de 100/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 42 lpm y sin signos de insuficiencia cardiaca. El ECG inicial mostro un bloqueo aurículoventricular y un supradesnivel del segmento ST en derivaciones DII, DIII, aVF, V5-V8 y V4R. Se administró dopamina endovenosa y se implantó un marcapaso transitorio. Es derivado a la Sala de Hemodinamia donde se constató una arteria coronaria derecha totalmente ocluída en su segmento proximal. Se realizó angioplastia transluminal percutánea con implante de un stent metálico. Luego del procedimiento presenta un ECG con ritmo sinusal, prolongación del intervalo PR y alteraciones del segmento ST y de la ondaT compatibles con

Autor para correspondencia: **Dr. Oscar A. Pellizzón.** Unidad Coronaria. Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe. Pasco 1315 2° A. Rosario. Santa Fe. *e-mail:* opeli@fibertel.com.ar



FIGURA 1.
ECG luego del procedimiento.

IAM ínfero-latero-dorsal y de ventrículo derecho (***Figura 1***). Veinticuatro horas posteriores a la angioplastia con reperfusion coronaria, el paciente presenta una taquicardia con QRS ancho (120 mseg) deuna longitud de ciclo de 520 mseg, AQRS superior, con conducción ventriculo-auricular 1:1 (derivaciones del plano frontal), aunque en las derivaciones V1-V6 obtenidas unos segundos mas trade, el complejo QRS es angosto (80 mseg) y se observa una deformidad sobre el vértice de la onda T que corresponde a una onda P que conduce con un intervalo P-R prolongado y una longitud de ciclo similar a la de QRS ancho (***Figura 2***). Por lo tanto, la primera parte del ECG (derivaciones frontales) corresponden a una TV monomorfa que alterna segundos mas tarde con taquicardia auricular asociada a bloqueo aurículo-ventricular de primer grado cuando se registran las derivaciones precordiales.

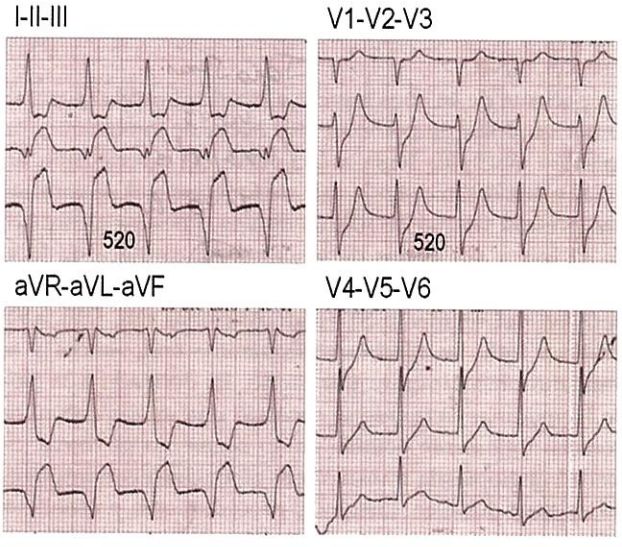


FIGURA 2.
ECG veinticuatro horas luego del procedimiento.

Dos minutos después del ritmo anterior se observa ahora una taquiarritmia con complejos QRS anchos con diferentes morfologías (***Figura 3***). En este registro, en los primeros 7 latidos se pueden hacer dos observaciones: a) la presencia de una taquicardia auricular con un intervalo auriculo-ventricular prolongado donde la onda P aparece superpuesta sobre el QRS, y b) este fenómeno en los latidos subsiguientes no se observa y los complejos QRS tienen una morfología diferente a los previos. Al final de este trazado ECG se observa la misma situación que la del inicio. Los cambios morfológicos de los QRS es debido a que el ritmo supraventricular y ventricular presentan una longitud de ciclo similar (480 mseg) resultando en diferentes grados de fusión ventricular. Las taquiarritmias iniciaron y finalizaron en forma espontánea sin mediar medicación alguna.

El ecocardiograma bidimensional al alta hospitalaria mostró una acinesia ínfero-dorsal, hipocinesia severa latero-mediobasal, acinesia de la pared libre del VD con dilatación moderada de dicha cavidad y una fracción de eyección del 45%.

DISCUSIÓN

La incidencia de TVMS post IAM debido a los importantes avances en su tratamiento, se ha reducido de un 3-5 a un 1%[4]. En la práctica clínica el diagnóstico de una taquicardia con QRS ancho puede ser desafiante, no solo por la dificultad en reconocer ciertos criterios electrocardiograficos sino también por las circunstancias clínicas en la cual se presenta, donde se requiere un diagnóstico rápido.

La disociación aurículo-ventricular es un criterio muy específico de TV. Esto indica una actividad auricular y ventricular independiente, pero se observa solo en 20-50% de los casos. Hay que también recordar que las TV pueden conducir en forma retrógrada a las aurículas con relación ventrículo-aurícula 1:1[5]. Esta situación se observa en la ***Figura 2***.

Un hallazgo poco frecuente es la presencia de latidos de fusión durante una TV. Un latido de fusión es un complejo QRS híbrido que resulta de una despolarización ventricular procedente de dos lugares diferentes. Estos latidos son observados durante TV relativamente lentas, permitiendo que algunos latidos supraventriculares se puedan propagar a través del sistema de conducción normal y fusionarse

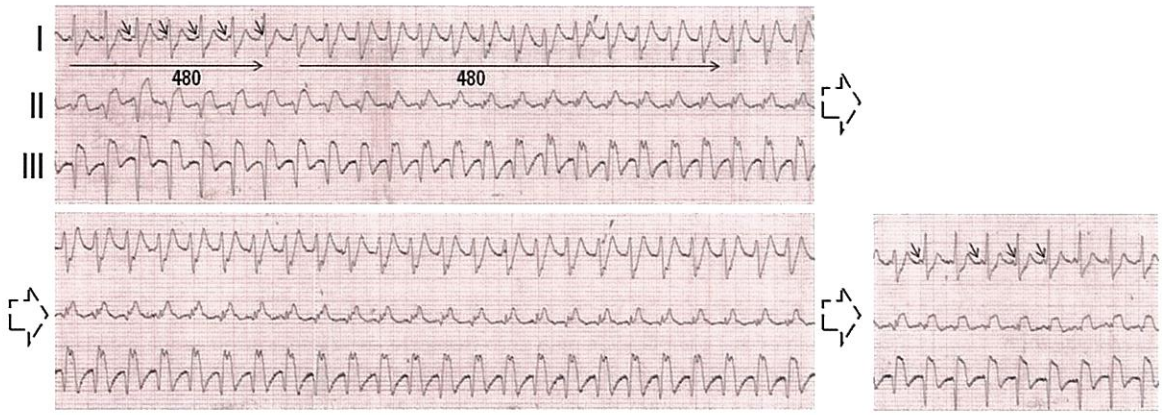


FIGURA 3.
ECG veinticuatro horas luego del procedimiento con taquiarritmia.

con la actiacion proveniente de la TV. Su presencia implica disociación auriculo-ventricular y es diagnóstico de TV[5,6]. En el presente caso ocurrieron dos taquicardias infrecuentemente observadas durante el IAM: una taquicardia auricular y una TV, ambas con longitudes de ciclos similares. Esto determinó la presencia de latidos fusionados debido a que la TV era relativamente lenta, la conducción anterógrada aurículo-ventricular se encontraba conservada a pesar del retardo aurículo-ventricular y falta de conducción oculta retrógrada ventrículo-auricular.

En la TV del IAM cicatrizado, como se observa muchos años después del evento inicial, el mecanismo electrofisiológico es la macro-reentrada. En la isquemia aguda, en cambio la TV se origina por un automatismo anormal que ocurren el la zona borde de la isquemia[7]. La descarga focal por sobrecarga de calcio y actividad gatillada es también un mecanismo probable de inicio de TV durante la isquemia, pero aún no se ha podido demostrar experimentalmente[8]. La isquemia aguda en el cardiomiocito activa canales de potasio sensible al trifosfato de adenosina (KATP) provocando un incremento del potasio extracelular, asociado a la acidosis e hipoxia. Mínimos aumentos del potasio extracelular despolariza el potencial de membrana y puede incrementar la excitabilidad tisular. Mayor hiperkalemia causa más despolarización, disminuye la velocidad de conducción y la excitabilidad y acortamiento de la duración del potencial de acción pero no del período refractario[7]. Si la perfusión es restaurada, una mejoría rápida y heterogénea en la excitabilidad tisular produce activación focal, la que es responsable de las TV de reperfusión[9]. Clínicamente las arritmias por reperfusión son más frecuentes en el IAM de cara inferior como se observó en el presente caso[10].

CONCLUSIONES

Se ha presentado el caso de un IAM reperfundido que presenta dos taquicardias, una auricular y otra ventricular con longitudes de ciclo similares que resultaron en latidos fusionados, y disociación auriculo-ventricular, facilitando el diagnóstico de TV. El probable mecanismo electrofisiológico es la activación focal debido a automatismo anormal originado en los bordes del IAM reperfundido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wellens HJ, Bar FW, Lie KI. The value of the electrocardiogram in the differential diagnosis of a tachycardia with a widened QRS complex. Am J Med **1978**; 64: 27–33.
2. Brugada P, Brugada J, Mont L, et al. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. Circulation **1991**; 83: 1649–59.
3. Vereckei A, Duray G, Szenasi G, et al. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. Heart Rhythm **2008**; 5: 89–98.
4. Josephson M. Recurrent ventricular tachycardia. Clinical Cardiac Electrophysiology. In: Techniques and interpretations. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; **2008**. p.446–642.
5. Begoña B, Josephson ME. Ventricular tachycardia in coronary artery disease. Rev Esp Cardiol **2012**; 65: 939–55.
6. Miller J, Hsia HH, Rothman SA, et al. Ventricular tachycardia versus supraventricular tachycardia with aberration: electrocardiographic distinctions. In: Zipes D, Jalife J, editors. Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. 3th ed. Philadelphia: Elsevier International; **2000**. p.696–705.
7. Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. Physiol Rev **1999**; 79: 917–101.
8. Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. J Clin Invest **2005**; 115: 2305–15.
9. Pogwizd SM, Corr PB. Reentrant and nonreentrant mechanisms contribute to arrhythmogenesis during early myocardial ischemia: results using three dimensional mapping. Circ Res **1987**; 61: 352–71.
10. Demidova MM, Carlson J, Erlinge D, et al. Predictors of ventricular fibrillation at reperfusion in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primatry percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol **2015**; 115: 417-422.

Caso Clínico

Ergotismo severo asociado al uso de antirretrovirales

Severe ergotism associated with the use of antiretroviral

Gastón F R Mosso, Noemí Saldeña, Eduardo Delgado Pereyra

Hospital Central. Mendoza, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 29 de enero de 2015
Aceptado después de revisión el
21 de marzo de 2015
Online el 30 de septiembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Ergotismo
Antirretrovirales
Ergotamina
Acrosindrome

RESÚMEN

El ergotismo es una complicación muy poco frecuente, de la intoxicación aguda o de la ingesta crónica de derivados de la ergotamina, independiente de la dosis. Se presenta como un síndrome vasomotor con elementos de insuficiencia vascular periférica aguda, generalmente a nivel distal en las extremidades (acrosíndrome). Presentamos 2 casos clínicos de mujeres infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana 1 (HIV -1), en tratamiento con anti-retrovirales que incluyeron inhibidores de la proteasa (ritonavir), que recibieron ergotamina prescripción médica en un caso, y automedicación en otro. Una de las pacientes consultó tardíamente. En ambos casos se constató compromiso vascular severo con ausencia de pulsos distales en miembros inferiores, confirmado por arteriografía de urgencia. Se diagnosticó ergotismo severo secundario a la asociación ergotamina-ritonavir, drogas que se suspendieron de inmediato, tratándose con nitroprusiato de sodio, bloqueantes cálcicos, ácido acetil-salicílico, profilaxis antitrombótica con enoxaparina, cilostazol e infusión de prostaglandinas vasodilatadoras con respuesta clínica variable. Una paciente presentó mejoría de los síntomas, y la otra que consultó tardíamente falleció.

Keywords:
Ergotism
Antiretroviral
Ergotamine
Acrocyanosis

Severe ergotism associated with the use of antiretroviral.

ABSTRACT

Ergotism is an uncommon complication of acute intoxication or chronic abuse of ergot derivatives, regardless of the dose. As a vasomotor syndrome presents elements of peripheral vascular disease, frequently involving distal extremities (acrocyanosis). We report 2 clinical cases of HIV-1 infected women, treated with antiretroviral drugs including boosted-protease inhibitors like ritonavir, who had received ergotamine as medical prescription in one case, and self-medication in the other case. One of the patients consulted too late. In both cases severe vascular compromise was found with no arterial pulses in the lower limbs, confirmed by arteriography. Ergotism secondary to ergotamine-ritonavir association was diagnosed, and patients were treated discontinuing the administration of involved drugs, arterial vasodilators, prostaglandin infusion and prophylactic anticoagulation, with different clinical response, since a pacient improved symptoms and the other patient who consulted too late, died.

INTRODUCCIÓN

El ergotismo es una complicación poco frecuente de la intoxicación aguda o de la ingesta crónica de derivados de la ergotamina, independiente de la dosis[1]. Se presenta como un síndrome vasomotor con elementos de insuficiencia vascular periférica aguda, generalmente a nivel distal de las extremidades (acrosíndrome), en asociación con fármacos que alteran el metabolismo hepático, al inhibir al citocromo P450[2].
Se presentan dos casos de ergotismo asociado con ritonavir que concurrieron al Hospital Central de Mendoza en el año 2014.

CASO CLÍNICO 1

Mujer de 39 años de edad, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, con diagnóstico de VIH hace 8 años, en estadio C3 (desde hace 9 meses) y en tratamiento con ritonavir 100 mg, atazanavir 300mg, lamivudina 360mg y tenofovir 300 mg. Consultó en Centro de Salud periférico por cefalea y se le indicó ergotamina. La paciente ingirió hasta 6 comprimidos de 500 mg de ergotamina por día (Migral®). Evoluciona con cefalea persistentes, cianosis, disminución de pulsos en miembros inferiores y dolor, para posteriormente involucrar a los miembros superiores. Consulta a los 12 días

Autor para correspondencia: **Dr. Gastón Mosso.** Salta y Alem. Hospital Central. Mendoza, Argentina.
e-mail: gfrmosso@hotmail.com

en nuestra institución por empeoramiento de los síntomas, por lo que requiere internación y cuidados en Unidad Coronaria. Al ingreso se constata frecuencia cardíaca de 102 latidos por minuto, tensión arterial 144/72 mmHg, ausencia de pulsos poplíteos, tibial posterior y pedio en miembro inferir derecho, y ausencia de pulso tibial posterior y pedio en miembro inferir izquierdo. Los pulsos radiales bilaterales estaban marcadamente disminuidos con marcadas cianosis distal en ambos pies (**Figura 1**).



FIGURA 1.
Cianosis distal en los pies de ambos miembros inferiores. **CR-1**.

El laboratorio de ingreso presenta leucocitosis (13.000) y CPK total de 3900. La Rx. tórax no reveló alteraciones. El ECG registró taquicardia sinusal. El ecocardiograma transtorácico muestra: AI 29 mm, DDVI 46 mm, DSVI31 mm, PPD 1 mm, SIVD 8 mm, FEy 65%, con hipocinesia anterior y apical e hiperquinesia inferior; insuficiencia mitral leve, PSAP 30 mmHg. Se solicita arteriografía de ambos miembros superiores (**Figura 2**) e inferiores (**Figura 3**) que evidencia vaso-espasmo difuso con marcada disminución del calibre de todas las arterias de ambos miembros superiores e inferiores, con compromiso de flujo distal, compatible con ergotismo. Se suspende el tratamiento antirretroviral. Se inicia tratamiento con prostaglandinas -PG E2- (Aloprostadil 0,5mg/ml) y tromboprofilaxis con enoxaparina 40 mg/día por vía subcutánea. Luego de la infusión de PG se realizó de inmediato un **eco-Doppler arterial de miembros inferiores** que objetivó: calibres arteriales uniformemente disminuidos con oclusión total de tronco arterial tibio-peroneo derecho, oclusión total de arteria tibial posterior izquierda proximal, presentando el resto de las arterias de ambos MMII fino calibre y flujo presente con velocidades disminuidas. Tras algunos días de tratamiento sus pies persisten dolorosos y cianóticos. Evoluciona con acidosis metabólica e insuficiencia respiratoria aguda debida neumonía intrahospitalaria por Klebsiella pneumoniae con requerimiento de ARM y tratamiento antibiótico específico. Tras 10 días de tratamiento con vasodilatadores se realiza **eco-Doppler arterial de control** de miembros inferiores que objetivó en el **miembro inferior derecho**: oclusión 100% de arteria tibial anterior derecha distal, pero con calibres arteriales y flujo laminar con velocidades conservadas en el resto de las arterias. En el **miembro inferior izquierdo**, flujo presente de velocidades sistólicas reducidas en el tronco tibioperoneo, arterias tibial anterior y posterior, y dorsal pedia. Se plantea amputación de MMII. Evoluciona la paciente en shock séptico, falleciendo a las 2 semanas.

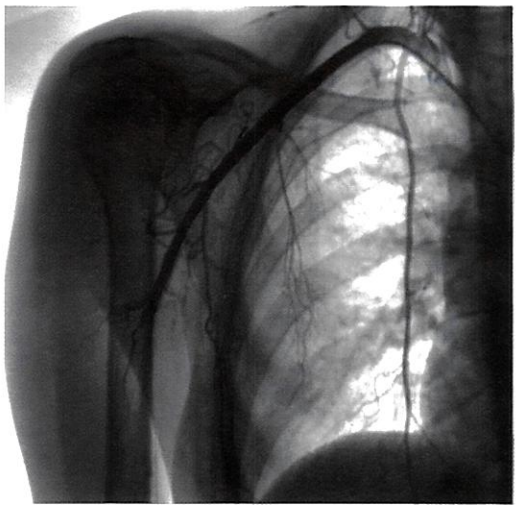


FIGURA 2.
Arteriografía .en el miembro superior derecho se observa disminución difusa del calibre de las arterias subclavia y axilar. Se aprecia parcialmente a la arteria humeral de calibre filiforme por vaso-espasmo severo. **CR-1**.



FIGURA 3.
Arteriografía de ambos miembros inferiores la arteria ilíaca primitiva está permeable. A partir de la arteria iliaca externa se observa marcada disminución del calibre de todas las arterias distales (filiformes). **CR-1**.

CASO CLÍNICO 2

Mujer de 32 años de edad, sin cardiopatía previa y con antecedentes de enfermedad por retrovirus de 4 años de evolución, en tratamiento con ritonavir 100mg, atazanavir 300mg, lamivudina 360mg y tenofovir 300mg. Refiere cefaleas 3 días previo a la consulta, por lo cual se automedicó con una dosis única de ergotamina 500 mg (Migral®) presentando a 24 hs de su ingesta dolor agudo en miembros inferiores y claudicación intermitente a menos de 10

metros de distancia, que progresa rápidamente a dolor de reposo. Consulta en 2 hospitales de mediana complejidad, siendo medicada con dexametasona y ketorolac, con empeoramiento de los síntomas. A 72 horas del inicio de los síntomas es derivada a nuestro nosocomio. Ingresa con intenso dolor en miembros inferiores a predominio derecho, con frialdad y ausencia de pulso en ambos miembros, impotencia funcional distal, hiperestesia cutánea, livedo reticularis y ausencia de relleno capilar. Se constató tensión arterial 156/80 mmHg y frecuencia cardíaca de 100 latidos por minuto. El laboratorio destaca leucocitosis de 12.800 y elevación de CPK total 477. El ECG y la Rx tórax sin particularidades. El ecocardiograma Doppler muestra una FEy del 72%, sin nada mas por destacar. Se realizó **eco-Doppler arterial de miembros inferiores** (**Figura 4**) de urgencia, que mostró vaso-espamo derecho con marcada disminución del calibre arterial, flujo filiforme, sin flujo distal desde arteria femoral. En el miembro inferior izquierdo se observó vaso-espasmo severo con ausencia de flujo en arterias peronea y tibial posterior, y flujo filiforme de baja velocidad en el eje arterial fémoro-poplíteo-pedio. Por **arteriografía** de miembros inferiores se corrobora severa disminución del calibre arterial con vaso-espasmo distal desde ambas arterias ilíacas, con ausencia de flujo infrapoplíteo derecho (**Figura 5**). Se interna en Unidad Coronaria. Se suspenden los fármacos involucrados (ergotamina y ritonavir), se inicia infusión de PG E2 (Alprostadil) por 48 hs, nitroprusiato de sodio, nifedipina, cilostazol, morfina como analgesico y tromboprofilaxis con enoxaparina. La paciente evoluciona con mejoría del dolor, de la temperatura, y movilizacion de los pies a las 24 hs. A las 48 hs se constatan pulsos débiles en ambos MMII. El eco Doppler de control a las 72 hs reveló flujo presente y laminar, con velocidades conservadas en todas las arterias de ambos MMII. La evolución fue favorable con alta médica a los 7 días.

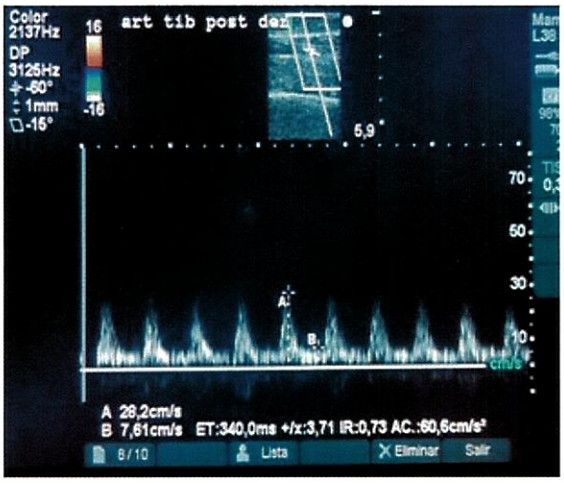


FIGURA 4.

Eco-Doppler arterial de miembros inferiores con flujo monofásico de velocidad muy reducida en la arteria tibial posterior derecha, por vaso-espasmo de arteria proximal. **CR-2**.

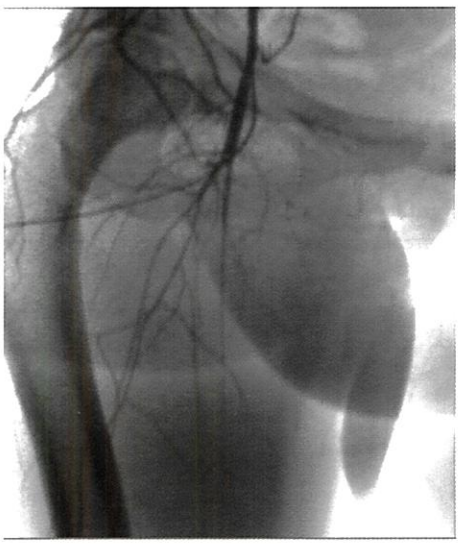


FIGURA 5.

Arteriografía con severo vaso-espasmo severo de arteria femoral común derecha, con flujo filiforme y oclusión proximal. **CR-2**.

DISCUSIÓN

El ergotismo es una causa rara de insuficiencia arterial. Antiguamente denominado "fiebre o fuego de San Antonio". Enfermedad causada por la ingesta de alimentos contaminados por micotoxinas, o por el abuso de medicamentos que contengan esta misma sustancia. Ocurre fundamentalmente por el *ergot* o cornezuelo (*Claviceps purpurea*) que contamina el centeno y, con menor frecuencia avena, trigo y cebada[3].Se produce en 0,01% a 0,02% de los pacientes(0,5/100.000 habitantes/año) que recibieron tratamiento por migraña[4]. El ergotismo es un síndrome vasomotor con claudicación bilateral de las extremidades, involucrando especialmente arterias de mediano calibre. Clínicamente no se diferencia de las arteriopatías oclusivas. Puede causar vasoconstricción arterial sistémica generalizada y provocar isquemia de órganos.La ergotamina es el fármaco antimigrañoso más empleado, no obstante sus múltiples efectos adversos; dado el facil acceso a la misma (venta libre) y su bajo costo[2,5].

La **ergotamina** puede causar vasoconstricción y vasoespasmo mediante la estimulación de receptores alfa-adrenérgicos y serotoninérgicos 5-HT2A, además de ser agonista dopaminérgico. Actúa por vasoconstricción periférica del músculo liso de los vasos sanguíneos y se metaboliza a través del citocromo P450, principalmente por la la isoenzima CYP3A42[6,7]. Existen numerosos fármacos con capacidad de inhibir al citocromo P450, entre ellos los macrólidos, los antidepresivos tricíclicos, los antifúngicos azólicos y los inhibidores de la proteasa (IP) como el ritonavir. Éstos fármacos interaccionan con la ergotamina, incluso cuando se administran a bajas dosis, producen elevación de la concentración plasmática de ésta última a niveles tóxicos, con el consiguiente vasoespasmo. El ritonavir forma parte del arsenal terapéutico del SIDA, actuando como potenciador o "booster" de otros IP, con la característica de ser uno de los

más potentes inhibidores (unión competitiva reversible) de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450[2-8].

La toxicidad de la ergotamina derivada de ésta interacción farmacológica se manifiesta por vasoespasmo severo que puede afectar a cualquier vaso e incluye isquemia aguda vascular periférica principalmente de las piernas con palidez, frialdad, entumecimiento y acrocianosis que progresa a dolor en reposo. Se pueden desarrollar úlceras isquémicas y gangrena. Se han reportado casos de isquemia crónica de las extremidades inferiores con claudicaciónintermitente, neuropatía periférica isquémica y disección de las arterias ilíacas[9,10].

El **ergotismo** clínicamente se puede manifestar por 2 tipos de síndromes: el ergotismo "*gangrenoso*" y el "*convulsivo*".

El ergotismo gangrenoso se caracteriza por un vasoespasmo severo simétrico bilateral con predilección por las arterias de miembros inferiores,que en 60-70% de los casos deriva en isquemia periférica con palidez, frialdad de extremidades, dolor y ausencia de pulsos con posterior cianosis, desarrollo de gangrena seca, trombosis distal, en ocasiones infección y sepsis[4] con probabilidad de amputación[11].

Al comprometer otros órganos puede provocar cuadros clínicos con isquemia resultante si no se tratan con vasodilatadores, que pueden progresar a infarto, gangrena con pérdida del tejido lesionado, e incluso provocar la muerte.

El **ergotismo convulsivo** se presenta generalmente con la intoxicación directa por el hongo, y no por los preparados puros de ergotamina, como el tartarto, siendo por lo tanto menos frecuente que el gangrenoso. Se puede manifestar por formas leves a moderadas con contracturas musculares, flexión involuntaria distal, alteraciones de la sensibilidad, dolor y convulsiones clónicas. En las formas más severas las convulsiones son crisis tónico-clónicas generalizadas, se puede presentar paraplejía, y llegar al coma y muerte. Otros complicaciones clínicas posibles son las alteraciones mentales como desorientación y demencia, y alteraciones oculares tales como ambliopía, midriasis y daño irreversible en el nervio óptico[4,12].

Ante el consumo de ergotamínicos, asociados a fármacos que inhiban su metabolismo, se debe sospechar intoxicación. El Eco-Doppler arterial y la angiografía confirmarán la sospecha. El Eco-Doppler puede revelar espasmo arterial difuso con disminución o ausencia del flujo en los vasos afectados; por su parte la arteriografía evidencia el espasmo arterial bilateral y generalmente simétrico, además de ausencia de flujo y presencia variable de circulación colateral[13,14].

Los objetivos del tratamiento son restaurar precozmente el flujo arterial y prevenir las complicaciones.La principal medida del tratamiento de la toxicidad por ergotamina es suspender todos los medicamentos que la contengan.Concomitantemente se emplean vasodilatadores como nifedipina, nimodipina o prazosina para los casos leves a moderados; y para los casos más severos se puede utilizar el nitroprusiato de sodio[1,5,14]. Los prostanoides tales como la prostaglandina E1 (aloprostadil) y la prostaciclina I2 (epoprostenol, iloprost, treprostinil, beraprost) son opciones vasodilatadoras efectivas para los casos graves[7,15].

Para mejorar los síntomas y favorecer la restauración del flujo arterial se pueden emplear también fármacos como la pentoxifilina (400 mg c/8 hs) o el cilostazol (100 a 200 mg/día).Está indicada la antiagregación plaquetaria con ácido acetil-salicílico, y tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular[4,7]. Algunos reportes sostienen la indicación de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa[5,14].

CONCLUSIONES

El ergotismo periférico es potencialmente fatal sin el reconocimiento precoz y el inicio temprano de un tratamiento médico intensivo. La asociación ergotamina con antirretrovirales (ritonavir) como causa de ergotismo es cada vez más frecuente y mas diagnosticada. Se debe estar alerta sobre ésta interacción y sobre el manejo de los pacientes migrañosos que estén tratados con ritonavir, para contraindicar el uso de ergotamina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liaudet L, Buclin T, Jaccard C, et al. Drug points: Severe ergotism associated with interaction between ritonavir and ergotamine. BMJ **1999**; 318 (7186): 771.
2. BaldwinZK. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. J Vasc Surg **2003**; 37: 678-88.
3. Laval E. Sobre las epidemias del fuego de San Antonio Rev Chil infectol **2004** (Santiago) 21 (1): 74-6.
4. Ruano-Calderón LA, Zermeno-PohleF. Ergotismo. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. RevNeurol **2005**; 40: 412-6.
5. Cisneros J, JáureguiL, RojasG. Insuficiencia arterial aguda por ergotismo. An-Med (Mex) **2008**; 53 (4): 202-10.
6. Silberstein SD, McCrory DC. Ergotamine and dihydroergotamine: History, pharmacology, and efficacy. Headache **2003**; 43: 144-66.
7. FinnB, VadaláS, Meraldi A, et al.Ergotismo y HIV. MEDICINA **2013**; 73: 346-8. Vila A, MyketiukA, BonvehiP, et al. Clinical ergotism induced by ritonavir. Scand J Infect Dis 2001; 33: 788-9.
8. Christopoulos S, Szilagyi A, Kahn SR. Saint-Antony's fire. Lancet **2001**; 358: 1694.
9. García GD, Goff JM Jr, Hadro NC, et al. Chronic ergot toxity: A rare cause of lower extremity ischemia. J VascSurg **2000**; 31: 1245-7.
10. Mortier E, Pouchot J, Vinceneux P. Ergotism related to interaction between nelfinavir and ergotamine. Am J Med **2001**; 110 (7): 594.
11. Martínez E, LlorensR, RedondoE, et al. Vasculopatía por uso de ergotamina. Rev Esp Cardiol 2005; 58 (1): 97-9.
12. Bagby RJ, CooperRD. Angiography in ergotism. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med **1972**; 116: 179-86.
13. Acle S, Roca F, Vacarezza M, et al. Ergotismo secundario a la asociación ergotamina-ritonavir. A propósito de 3 casos. Rev Med Chile **2011**; 139: 1597-600.
14. Piquemal R, Emmerich J, Guilmot JL, et al. Successful treatment of ergotism with Iloprost - a case report. Angiology **1998**; 49: 493-7.

Imágenes

Infarto aislado de ventrículo derecho por oclusion del ramo del margen agudo

Isolated right ventricular infarction by occlusion of acute marginal branch

Andrea del Rosario Barceló, María Paula Dumas, Mariano Andrés Castoldi

Sanatorio de Diagnóstico y Tratamiento. Santa Fe. Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 19 de mayo de 2015
Aceptado después de revisión el
12 de junio de 2015
Online el 30 de septiembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Varón de 71 años de edad, hipertenso, ex tabaquista, en tratamiento con quimioterapia (carboplatino y vinorelbina) por cancer de pulmon, infarto de miocardio inferolateroposterior en 1995 tratado con estreptoquinasa. Consulta por dolor epigástrico irradiado a precordio y hombro izquierdo, acompañado de síntomas vasovagales. Al examen físico: TA 150/80 mmHg, SatO2: 95%. Examen cardiovascular sin hallazgos patológicos. El electrocardiograma de 16 derivaciones muestra ritmo sinusal; Fc 50 lpm; fibrosis inferoposterior; supradesnivel del segmento ST en V1, V3R y V4R (**Figura 1**). Laboratorio con parámetros normales.

La cinecoronariografía muestra arteria coronaria derecha dominante sin lesiones severas, con ramo del margen agudo ocluido, que se visualiza a través de un muñón (**Figura 2 y 3**). Se realiza angioplastia exitosa con balón (**Figura 4**). Evoluciona favorablemente, el electrocardiograma evidencia ondas T negativas en las derivaciones derechas (**Figura 5**).

El infarto de ventriculo derecho ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en los hombres[1]. El infarto aislado de ventrículo derecho (VD) se presenta en el 2% de los casos, más frecuentemente se asocia a infarto de cara inferior (10-50%)[2], situación en la cual es un predictor independiente de complicaciones y mortalidad intrahospitalaria[3]. Los criterios ECG incluyen supradesnivel del ST en V4R y en V1, y si la elevación es mayor en V4R la sensibilidad y especificidad varía del 80 al 100%[4]. Estos cambios no suelen perdurar más de 12 hs, y la presencia de supradesnivel del ST en derivaciones inferiores puede solaparlos. Ocurre por obstrucción de la arteria coronaria derecha proximal a las ra-

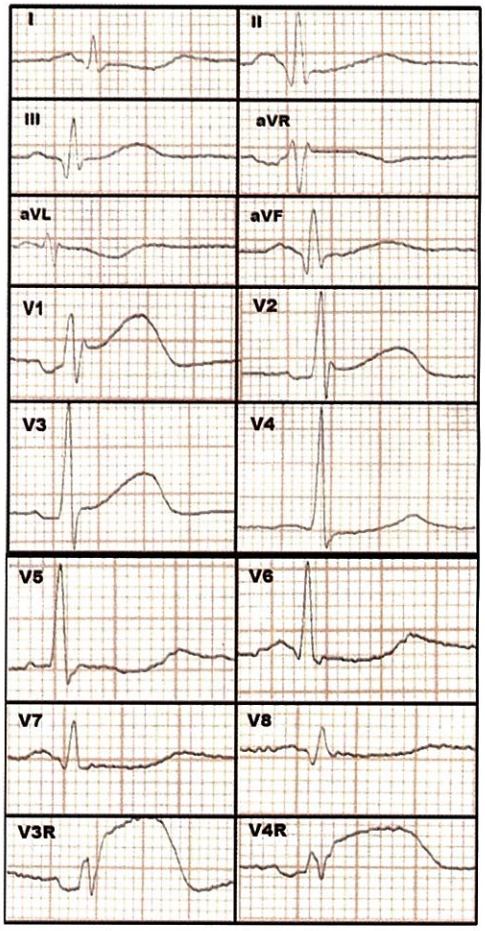


FIGURA 1.

Autor para correspondencia: **Dra. Andrea del Rosario Barceló.** Sanatorio de Diagnóstico y Tratamiento. Santa Fe. Argentina. Santa Fe. 25 de Mayo 3240
e-mail: andreabarcelo_16@hotmail.com



FIGURA 2.



FIGURA 3.

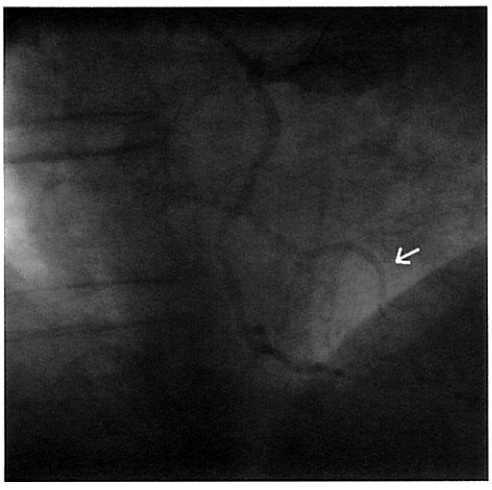


FIGURA 4.

mas del margen agudo, ocasionalmente por oclusión de la arteria circunfleja dominante, y raramente por obstrucción proximal de la arteria descendente anterior[2]. No hubo en la bibliografia consultada antecedentes de IAM por oclusión exclusiva del ramo del margen agudo. El pronóstico es bueno si no surgen complicaciones. La mortalidad hospitalaria por shock cardiogénico por infarto del VD es del 53%[5], y en estos pacientes la revascularización primaria disminuye la tasa de mortalidad[2].

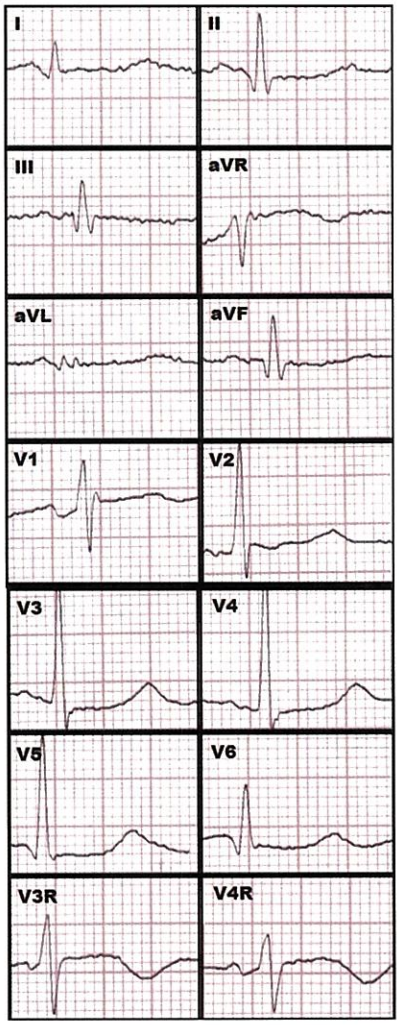


FIGURA 5.

BIBLIOGRAFÍA

1. Obradovic S, Dzudovic B, Djuric I, et al. Women have right ventricular infarction more frequently than men. Acta Cardiol 2015; 70 (3): 343-9.
2. argas-Barrón J, Romero-Cárdenas A, Roldán FJ, et al. Infarto agudo de aurícula y ventrículo derechos. Rev Esp Cardiol 2007; 60 (1): 51-66.
3. Zehender M, Kasper W, Kauder E, et al. Right Ventricular Infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 328 (14): 981-8.
4. Kinch JW, Ryan TJ. Right ventricular infarction. N Engl J Med 1994; 330 (17): 1211-7.
5. Jacobs AK, Leopold JA, Bates E, et al. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction. A report from the SHOCK Registry. J Am Coll Cardiol 2003; 41 (8): 1273-9.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(2): 182-187

Artículo Especial

Marcos de referencia para la evaluación del desempeño profesional en el ámbito de trabajo

Frameworks for performance assessment in the workplace

Alberto E Alves de Lima, Juan P Costabel

Departamento de Docencia e Investigación. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 5 de mayo de 2015
Aceptado el 25 de mayo de 2015
Online el 30 de junio de 2015
www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Marco de referencia
Evaluación
Contexto de trabajo
Mini CEX
Desempeño profesional

RESÚMEN

Los Marcos de Referencia son organizadores que generan modelos mentales comunes que agrupan ideas o dominios que reflejan, en nuestro caso, los objetivos educativos hacia los cuales los residentes deben ser guiados a través de los evaluadores y los diferentes contextos. Facilitan alcanzar acuerdos entre expertos médicos, educadores y estudiantes sobre qué es lo importante observar, estableciendo una cultura de enseñanza y de evaluación. El efecto de alinear enseñanza y evaluación es direccionar el aprendizaje hacia el objetivo deseado e invariablemente los residentes se orientaran hacia esos objetivos al reconocer que de alcanzarlos depende su graduación. Se dividen en analíticos que dividen el desempeño profesional en competencias y sub-competencias evaluándolas en forma separada, en sintéticos que se centran en la evaluación de activi dades profesionales de la práctica diaria y los de desarrollo que se focalizan en identificar y evaluar las etapas de progreso hacia un desempeño profesional competente. No existe un marco correcto o incorrecto. Existe la obligación de aquellos que lideramos los procesos de entrenamiento de residentes de definir alguno, y revisarlo con una periodicidad tal, que nos permita identificar sus fortalezas y debilidades y poder garantizarle a la comunidad, que los recursos humanos que estamos incorporando al mercado laboral, son capaces de desempeñarse en forma independiente en una serie de actividades profesionales, que les permita ejercer una medicina segura, eficiente y centrada en el paciente.

Frameworks for performance assessment in the workplace

Keywords:
Frame of references
Assessment
Workplace-based
Mini CEX
Clinical competence

ABSTRACT

Frameworks are organizers which generate common mental models that encompass ideas or domains reflecting, in our case, the educational goals residents should attain, guided by the assessors and the different settings. Frameworks help medical experts, teachers and students reach agreements about what is important to observe, establishing a culture of teaching and assessment. The effect of aligning teaching and assessment is to guide learning to the intended target; invariably, residents will be directed toward those targets by recognizing that their graduation depends on reaching them. Frameworks can be analytic, which deconstruct professional performance in competencies and sub-competencies to evaluate each separately; synthetic frameworks focus on the evaluation of the performance in daily practice, and developmental frameworks focus on identifying and evaluating stages in the progression toward professional competence. There is no correct or incorrect framework. Those who guide the processes of training residents have the obligation to define the adequa-

Autor para correspondencia: **Dr. Alberto E. Alves de Lima.** Instituto Cardiovascular de Bs. Aires (ICBA). Blanco Encalada 1525. (CP 1428). Ciudad de Buenos Aires. *e-mail:* aealvesdelima@icba.com.ar

te framework with periodical revisits in order to identify its strengths and weaknesses, and guarantee the community that the human resources we are incorporating to the labour market are ready for an independent professional practice, providing safe, efficient and patient-centered care.

INTRODUCCIÓN

Los médicos de planta hemos sido entrenados centralmente para la evaluación de pacientes. Si bien puede tener algún parecido a la evaluación de residentes, la evidencia es clara en resaltar que existen fuertes diferencias teóricas y prácticas[1]. Solemos usar nuestra propia experiencia. Es decir asumimos como válidos una serie de "supuestos" en relación a qué es lo que debe ser evaluado, qué tipo de instrumentos de evaluación debemos utilizar e inclusive definimos cómo analizar esa información para obtener datos sobre la evolución del proceso de formación del residente. Estos "supuestos" pueden organizarse usando un lenguaje en común y construir un modelo que de uniformidad a lo que debemos hacer. Este es el objetivo de un marco de referencia (MR). Los MR son organizadores que generan modelos mentales comunes que agrupan ideas o dominios que reflejan, en nuestro caso, los objetivos educativos hacia los cuales los residentes deben ser guiados a través de los evaluadores y los diferentes contextos. Son abstracciones del mundo real que necesitan ser, fácil de recordar e implementables por aquellos que necesitan usarlos[2]. Los objetivos de enseñanza, los de evaluación y las actividades del programa de la residencia deben estar íntimamente relacionados. Los objetivos educativos están diseñados para guiar el programa o la currícula, el aprendizaje de los individuos y su evaluación, es decir la evaluación comienza en el momento en que se definen los objetivos de aprendizaje[3]. A medida que son consensuados, los MR se tornan una convención y facilitan alcanzar acuerdos entre expertos médicos, educadores y estudiantes sobre qué es lo importante observar, estableciendo una cultura de enseñanza y de evaluación. El primer efecto de los MR se ejerce sobre la evaluación, al permitirle a docentes y supervisores clínicos a guiarlos en sus observaciones sobre qué es lo importante para mirar, cuándo y cuál es el orden de prioridades[2]. La decisión de usar exámenes de opción múltiple, simulaciones o formularios de Mini-CEX surge de estos MR[4,5]. El efecto de alinear enseñanza y evaluación es direccionar el aprendizaje hacia el objetivo deseado e invariablemente los residentes se orientarán hacia esos objetivos al reconocer que de alcanzarlos depende su graduación. Los MR tienen además fuerte influencia en los diseños curriculares. Definen a priori qué es lo que los residentes deben aprender. Si bien es clave reconocer que los residentes aprenden infinidad de cosas por fuera de los objetivos formales del programa, la estructura del MR es la expresión primaria de los valores y las expectativas de las oficinas gubernamentales o de las sociedades médicas que los patrocinan. El éxito de su implementación dependerá de las características intrínsecas del MR; la claridad de los contenidos, la simplicidad de su interpretación y la aceptación de aquellos valores por parte de docentes y alumnos, sumadas a los recursos económicos que deben ser invertidos para su puesta en marcha.

Problemas en la evaluación en el ámbito de la residencia

Probablemente el ámbito de trabajo de la residencia sea uno de los lugares más complejos para evaluar a los residentes. Hay mucha evidencia que demuestra las debilidades en términos de validez (mide lo que se quiero medir) y reproducibilidad (si mido un caso en 2 oportunidades con el mismo instrumento, los resultados deberían ser los mismos) que tienen las herramientas de evaluación en el ámbito de trabajo. Existen varias razones para esto. Los evaluadores opinan y justifican sus opiniones de acuerdo a teorías y constructos personales, y las diferentes experiencias pueden afectar el procesamiento de la información. Es decir, cada evaluador tiene su propia técnica de interpretación lo que puede traducirse en diferentes niveles de exigencia[6,7]. Hay que tener en cuenta que los casos difieren en complejidad, que existe relación entre el residente y el evaluador (prejuicio), entre el residente y el caso (afinidad) y entre el observador y el caso (experiencia, expertise)[8]. Por otra parte los evaluadores no suelen tener claro qué es específicamente lo que tienen que observar ni tampoco tienen bien definidos los estándares mínimos de desempeño. Esto provoca en muchas oportunidades, que los evaluadores le den al residente el beneficio de la duda y aprueben residentes con desempeños pobres[9]. Además evaluar residentes en ámbitos de trabajo con mucha actividad asistencial le demanda al evaluador una sobre carga cognitiva que puede interferir en la consistencia de las calificaciones[10].

Así, los marcos de referencia pueden colaborar y reducir estos problemas al generar modelos mentales comunes entre los evaluadores a través de los diferentes contextos. Los MR pueden distinguirse en analíticos, sintéticos y orientados a la evaluación del desarrollo.

Marcos analíticos

Este tipo de MR divide los atributos del desempeño profesional en dominios o competencias y los evalúa por separado. Los atributos del desempeño profesional deseado se agrupan en dominios denominados roles en el modelo canadiense (CanMEDS): comunicación, experto, colaborador, liderazgo, promotor de salud, académico y profesional (**Figura 1**) y competencias en el MR del modelo de Estados Unidos (ACGME): Cuidado del paciente, conocimiento para la práctica, aprendizaje basado en la práctica, comunicación, practica basada en el sistema, profesionalismo.

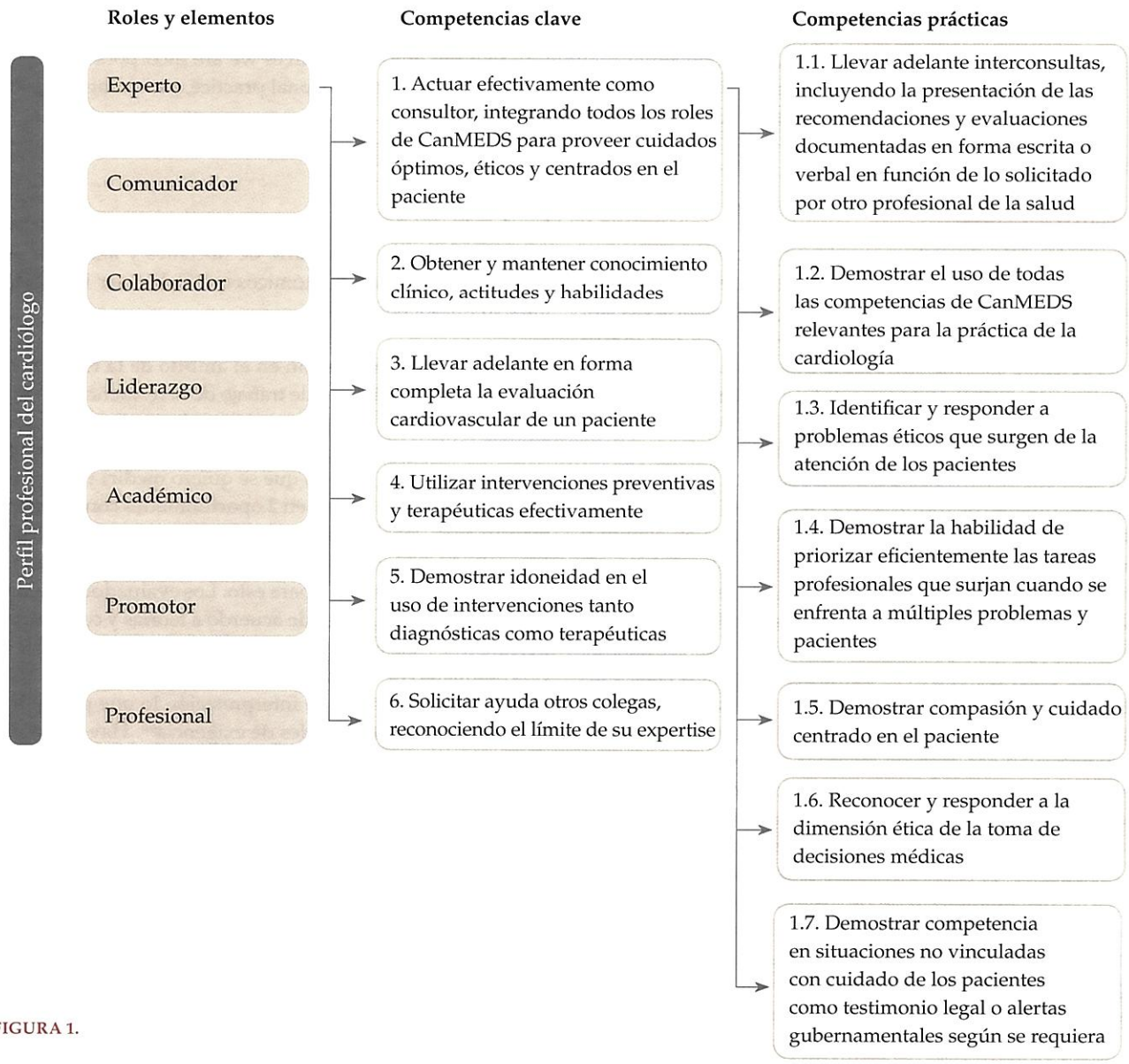


FIGURA 1.

Cada dominio a su vez se subdivide en sub-competencias o competencias específicas a alcanzar las cuales son descriptas en detalle. Va de lo general a lo específico. El nivel de detalle de esas descripciones constituye un primer problema en términos de reproducibilidad ya que son difíciles de retener por aquellos que lo deben implementar. Por otro lado los MR analíticos asumen que todos los dominios en conjunto constituyen el desempeño profesional deseado por lo cual la evaluación de cada dominio es clave lo que implica un segundo problema ya que se deben asignar recursos para evaluar y documentar cada dominio.

Marcos sintéticos

Son MR orientados a la evaluación de situaciones de la práctica diaria. Ej.: la colocación de una vía central, el abordaje de un paciente con dolor precordial requiere por parte del residente una combinación en tiempo real de actitudes, conocimientos y destrezas (**Tabla 1**). Es un abordaje más integrador y menos mensurable que el MR analítico. La pregunta es ¿Qué actividad profesional puede realizar un residente sin supervisión?. Ole ten Cate definió estas situaciones de la práctica diaria a evaluar a través de "actividades profesionales confiables" (APC)[11]. Las definió como una actividad específica, individualizable y diferenciable de otras que pueda ser evaluada y que para ser ejecutadas el individuo debe alcanzar un determinado nivel de competencia. Son multidimensionales, es decir abordan múltiples aspectos del desempeño profesional y están influenciadas por el contexto. Incluyen preguntas desde "Que sabe el residente" pasando por "que" puede demostrar en condiciones de evaluación hasta que "hace" en forma independiente. Otro ejemplo de este tipo de MR fue descripto por Pangaro como modelo RIME (**R**eporter, **I**nterpreter, **M**anager, **E**ducator). Describe niveles mínimos de desempeño esperados, en este caso de estudiantes de medicina, en el contexto de trabajo. Por ejemplo un estudiante que nos es

TABLA 1.

(APC) Actividad profesional confiable Manejo de la consulta por dolor torácico.

Descripción de la actividad	Buscamos que el residente sea capaz de atender una consulta por dolor torácico a la guardia, definiendo la necesidad de internación, de observación o de externación. Esta es la consulta más frecuente para un cardiólogo en emergencias y su manejo es fundamental en la formación de un residente
Dominios (ACGM)	**Descripción**
Cuidado del paciente	• Conocer y evaluar diagnósticos diferenciales de manera ordenada • Interpretar correctamente resultados de laboratorio • Indicar correctamente los tratamientos necesarios • Reconocer patrones electrocardiográficos • Reconocer patrones radiológicos
Conocimiento de la práctica	• Demostrar conocimiento de la resolución de situaciones clínicas
Habilidades de comunicación	• Realizar anamnesis dirigida • Explicar correctamente la secuencia de estudios a los pacientes y sus familiares • Explicar riesgos de los cuadros presentados • Comunicarse correctamente con enfermeros y colegas
Profesionalismo	• Demostrar respeto por el paciente, preocupación por su problema
Práctica basada en el sistema	• Demostrar conocimiento de costos y beneficios de los estudios solicitados

TABLA 2.

Dominio: Cuidado del paciente.
Competencia: Recolección de información esencial y apropiada sobre el paciente.

No evaluable	
Nivel 1	Recoge muy poca información o la información que recoge si bien es exhaustiva no está relacionado con el motivo de consulta considerando todo importante. El proceso de recolección de información es limitado y depende de un mecanismo de razonamiento analítico a través de fisiopatología básica
Nivel 2	La experiencia clínica le permite vincular signos y síntomas del paciente actual con casos anteriores. Si bien utiliza un proceso de razonamiento analítico basado en fisiopatología básica, la capacidad de vincular la información actual con la de caso previos le permite filtrar priorizar y sintetizar la información en datos positivos o negativas como así también en una serie de categorías diagnósticas.
Nivel 3	Demuestra un desarrollo reconocimiento de patrones que le permite crear scripts o guiones de enfermedades que le permiten recoger la información y simultáneamente filtrarla, priorizarla y sintetizarla en consideraciones diagnósticas especificas. La recolección de los datos está asociada la generación de diagnósticos diferenciales en tiempo real en las etapas iniciales del proceso de recolección.
Nivel 4	Es capaz de crear guiones de enfermedades es bien desarrollados que le permiten recolectar datos esenciales y apropiados y analizar diagnósticos precisos en forma eficiente y fácil en la mayoría de los problemas cardiológicos que se le presenta. Pero aun utiliza razonamiento analítico cuando se enfrenta a problemas complejos o infrecuentes.
Nivel 5	Es capaz de crear scripts de enfermedades sólidos y scripts para instancias futuras es decir cuando las características de un caso individual es recordado y aplicado en el razonamiento de un caso futuro que le permite la recolección de información esencial y apropiada en forma a inconsciente de modo eficiente cuando enfrenta casos difíciles o infrecuentes. Estos scripts tanto de enfermedades como los de instancia son lo suficientemente sólido que le permiten discriminar entre diagnósticos con detalles sutiles.

(APC) Actividad profesional confiable Manejo de la consulta por dolor torácico.

* **Scripts (guiones) de enfermedades**: Son redes de conocimientos y experiencias adquiridas vinculadas con síntomas y signos que ocurren en una secuencia de eventos con cierto orden.

TABLA 3.
Marco de referencia de evaluación híbrido.

	Nivel de desempeño	Características del desempeño
1	Se desempeña por debajo del nivel esperado para la etapa inicial del programa de residencia	Muestra habilidades insuficientes en la entrevista clínica que resultan en hallazgos incompletos en la historia clínica y en el examen físico. Tiene conocimientos básicos para este problema y muestra un criterio clínico limitado luego del encuentro. No es capaz de realizar esta actividad sin una extensa orientación o guía.
2	Se desempeña al nivel esperado para el final de la etapa inicial y el inicio de la etapa intermedia temprana del programa de Residencia	Muestra habilidades apropiadas en la entrevista clínica que resultan en hallazgos adecuados en la historia clínica y en el examen físico. Responde satisfactoriamente a la pregunta ¿Cuál es el problema? Muestra un criterio clínico básico. Puede ser confiable para realizar esta actividad pero solo con supervisión directa a lo largo de todo el encuentro.
3	Se desempeña al nivel esperado para el final de la etapa intermedia la e inicio de la etapa avanzada del programa de residencia	Muestra habilidades apropiadas en la entrevista clínica que resultan en hallazgos significativos en la historia clínica y en el examen físico. Responde satisfactoriamente a la pregunta ¿por qué está ocurriendo este problema? Muestra criterio clínico sólido luego del encuentro consistente con el inicio de la etapa avanzada de la residencia. Está en condiciones de ser considerado confiable en este problema, pero requiere supervisión cercana (en minutos).
4	Se desempeña al nivel esperado para la etapa avanzada del programa de residencia	Muestra excelentes y oportunas habilidades en la entrevista clínica que resultan en una historia clínica completa y /o hallazgos significativos en el examen físico en una situación compleja o difícil. Responde satisfactoriamente a la pregunta "cómo solucionar el problema". Muestra excelente criterio clínico. Es confiable y puede desempeñarse sin supervisión durante el encuentro.

capaz de recoger apropiadamente información sobre el motivo de consulta, el examen físico y estudios de laboratorio sobre su paciente (**R**eporter) no podría avanzar a niveles de responsabilidad mayor como interpretar esa información (**I**nterpreter) e incluso tomar decisiones (**M**anager) y menos aún educar (**E**ducator) a residentes menores[12]. El modelo se corresponde simplemente al proceso de: observación, reflexión y acción.

Marcos de referencia orientados a la evaluación del desarrollo

Son MR orientados a la evaluación del progreso del proceso madurativo del residente a lo largo del programa de residencia. El concepto es que el residente comienza el programa como novato y va progresando e incluyéndose en la práctica. Progresan escalonadamente hacia mayores niveles de autonomía o independencia. En términos prácticos los directores de programa y docentes definen en forma empírica etapas o (milestones) en el desarrollo del residente (**Tabla 2**). El modelo asume que existen etapas o escalones de progreso (novato, novato avanzado, competente, master y experto) que tienen un orden lógico y es necesario alcanzar cada etapa para progresar a la siguiente[13]. En cada etapa los residentes van madurando diferentes procesos cognitivos. Una vez que uno avanza a novato avanzado ya no se parece ni se comporta como un novato.

Naturaleza híbrida de los marcos de referencia

Si bien los MR pueden describirse como analíticos, sintéticos y orientados a la evaluación del desarrollo todos comparten características entre sí. Inclusive dentro de los 7 roles de modelo analítico Can MEDs, el rol de médico experto representa un rol central que se superpone con los otros 6 roles que de alguna manera es una forma de modelo sintético de MR. Lo mismo ocurre con el modelo analítico de ACGME en donde el dominio "cuidado del paciente" es claramente dominante. Cuidado del paciente es una síntesis multidimensional para la cual es necesario generar un significado uniforme a través de docentes y contextos. Por otra parte no es posible ser un sobresaliente en cuidado de paciente y mediocre en los otros dominios (**Tabla 1**). Características de desarrollo y progreso de los marcos analíticos y sintéticos impresiona también evidente. Fuertes esfuerzos se han desarrollado en los Estados Unidos en traducir los dominios ACGME en etapas o milestones para evaluar el progreso del residente. Se establecieron 5 niveles de desarrollo por especialidad que los residentes deben demostrar a lo largo del programa de residencia, mandataria desde 2014, la unión de los dominios analíticos de ACGME con las etapas de progreso o milestones constituyen un ejemplo de marco híbrido. En un trabajo realizado en el área de docencia de la Sociedad Argentina de Cardiología y aun no publicado se desarrolló y validó un modelo de evaluación donde interactúan los 3 tipos de marcos aplicables a través

de la observación directa de encuentros con pacientes en el ámbito de trabajo (**Tabla 3**).

CONCLUSIONES

La evaluación del desempeño profesional en el ámbito de trabajo es una tarea difícil. Es necesario tener claro que es importante observar el "para qué" estamos observando tal o cual actividad. Los MR pueden ayudarnos en ambos puntos y los directores de programa de residencia deben estar familiarizados con ellos. En términos de "Qué" es importante observar los MR analíticos que son de valor al hacer descripciones detalladas de las competencias a observar y los sintéticos al detallar actividades profesionales. En términos de "para que" son de gran valor ya que si evaluamos en términos sumativos (aprobar o no aprobar) los MR analíticos serían más recomendables, pero si el objetivo es formativo, los orientados al proceso de maduración estarían más indicados. No existe un marco de referencia correcto y otro incorrecto para todas las situaciones. Existe la obligación de aquellos que lideramos los procesos de entrenamiento de residentes de definir alguno, y revisarlo con una periodicidad tal que nos permita identificar sus fortalezas y debilidades y poder garantizarle a la comunidad, que los recursos humanos que estamos incorporando al mercado laboral, son capaces de desempeñarse en forma independiente en una serie de actividades profesionales que les permita ejercer una medicina segura, eficiente y centrada en el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramani S, Leinster S. Teaching in the clinical environment; AME Guide N° 34. Medical Teacher **2008**,30 (4): 347-64.
2. Pangaro L, ten Cate O. Frameworks for learner assessment in medicine: AMEE Guide N° 78. Medical Teacher **2013**; 35: e1197-e1210
3. van der Vleuten, C. The Assessment of Professional Competence: Developments, Research and Practical Implications. Adv Health Sci Educ Theory Pract **1996**; 1: 41-67.
4. Alves de Lima A. Observación directa del desempeño del residente: Una práctica en desuso. Rev Argent Cardiol **2005**; 73: 39-43.
5. Alves de Lima A. Mini-CEX: una herramienta que integra la observación directa y la devolución constructiva para la evaluación del desempeño profesional. Rev Argent Cardiol **2011**; 79: 531-6.
6. Goverats M, van der Vleuten C. Validity in work-based assessment: expanding our horizons Medical Education **2013**; 47 (12): 1164-74.
7. Gingerich A, Regehr G, Eva K. Rater-based assessments as a social judgments: rethinking the etiology of raters' errors. Academic Medicine: Journal of the Association of American Medical Colleges **2011**; 86: S1-S7.
8. CrossleyJ, Davies H, Humphris G, et al. Generalisability: a key to unlock professional assessment. Med Educ **2002**; 36: 972-8.
9. Dudek NL, Marks MB, Regehr G. Failure to fail: the perspectives of clinical supervisors. Acad Med **2005**; 80 (10 Suppl): S84-87.
10. Tavares W, Eva K. Exploring the impact of mental workload on rated-based assessments. Advances in Health Sciences Education **2013**; 18 (2): 291-303.
11. Pangaro L. A new vocabulary and other innovations for improving descriptive in-training evaluations. Acad Med **1999**; 74 (11): 1203-7.
12. ten Cate O. Trust, competence, and the supervisor's role in postgraduate training. BMJ **2006**; 333 (7571): 748-51.
13. Caraccio C, Benson B. Pediatrics Milestones. J Grad Med Educ **2013**; 5 (Suppl 1): 59-73.

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

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

procedimiento quirúrgico. El comienzo de la acidosis láctica generalmente es sutil, y se encuentra acompañado únicamente por síntomas no específicos tales como malestar, mialgias, distrés respiratorio, aumento de la somnolencia, y distrés abdominal no específico. Con una acidosis más marcada se pueden encontrar asociados eventos de hipotermia, hipotensión, y bradiarritmias resistentes. El paciente y su médico deben ser conscientes de la importancia posible de tales síntomas. El paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si se produjeran. La administración de metformina se debe suspender hasta que se aclare la situación. Puede resultar útil la obtención de los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en sangre y, si estuviera indicado, el pH sanguíneo, los niveles de lactato y hasta los niveles de metformina en sangre. Una vez estabilizado el paciente en cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales comunes durante el inicio del tratamiento se encuentren relacionados con el fármaco. Un suceso tardío de síntomas gastrointestinales se podría deber a acidosis láctica o a otra enfermedad seria. La presentación de niveles de lactato en plasma venosa en ayunas por encima del rango superior del nivel normal pero inferiores a 5 mmol/l en pacientes que reciban metformina no necesariamente indican una acidosis láctica próxima y podrían hallar su explicación en otros mecanismos como ser una diabetes controlada deficientemente, obesidad, actividad física enérgica, o problemas técnicos en el manipuleo de la muestra. Se debe sospechar de acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que carezca de evidencias de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia). La acidosis láctica es una emergencia médica que debe tratarse en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que reciba metformina, se debe discontinuar de inmediato el medicamento e instaurar de inmediato medidas de soporte generales. Dado que el clorhidrato de metformina es dializable (con un clearance de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones de hemodinamia), se recomienda una inmediata hemodiálisis para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Tal manejo a menudo resulta en la pronta reversión de los síntomas y en la recuperación del paciente (ver CONTRAINDICACIONES). Hipoglucemia: En condiciones de uso habituales, no se observa hipoglucemia en pacientes que reciban metformina, pero puede ocurrir ante deficiente incorporación de calorías, ante actividad física extenuante no compensada con suplementación calórica, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de los niveles de glucosa (como sulfonilureas e insulina) o alcohol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o deteriorados, y aquéllos con insuficiencia adrenal o pituitaria o intoxicados con alcohol son particularmente susceptibles al efecto hipoglucemiante. La hipoglucemia puede ser de difícil reconocimiento en pacientes de edad avanzada y en personas bajo tratamiento con drogas bloqueantes β-adrenérgicas. Uso de medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal o la eliminación de metformina: Aquellas medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal, resultar en un cambio hemodinámico significativo o interferir en la eliminación de metformina, como ser los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Clorhidrato de metformina), se deben utilizar con precaución. Estudios radiológicos que impliquen el uso de medios de contraste intravasculares a base de iodo (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía, y tomografía computada (TC) con materiales de contraste intravascular): Los estudios intravasculares con medios de contraste a base de iodo pueden conducir a la alteración aguda de la función renal y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que reciban metformina (ver CONTRAINDICACIONES). Por lo tanto, en pacientes para quienes se programe cualquiera de dichos estudios, la administración de XELEVIA® MET se debe discontinuar temporariamente en ocasión del estudio o con antelación a éste, suspender durante las 48 horas subsiguientes, y volver a instituir únicamente una vez reevaluada y normalizada la función renal. Estados de hipoxia: Los colapsos cardiovasculares (shocks) por cualquier motivo, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han estado asociadas con acidosis láctica y pueden provocar asimismo azotemia prerrenal. Cuando se produzcan tales eventos en pacientes bajo tratamiento con XELEVIA® MET, el medicamento se debe discontinuar de inmediato. Procedimientos quirúrgicos: El uso de XELEVIA® MET debe suspenderse temporariamente ante cualquier intervención quirúrgica (salvo por procedimientos de cirugía menores no asociados con una ingesta restringida de alimentos o de líquidos) y no se debe volver a instituir sino hasta que la ingesta oral del paciente se haya reanudado y la función renal se haya evaluado como normal. Consumo de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia los efectos de metformina sobre el metabolismo del lactato. Se debe advertir a los pacientes, por lo tanto, que mientras reciban XELEVIA® MET se abstengan de consumir alcohol en forma excesiva, ya sea en forma aguda o crónica. Función hepática deteriorada: Dado que contar con una función hepática deteriorada se asoció a algunos casos de acidosis láctica, se debe evitar la administración de XELEVIA® MET en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de patologías hepáticas. Niveles de vitamina B12: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó en aproximadamente 7% de los pacientes, una disminución a niveles subnormales en las concentraciones de vitamina B12 previamente normales, sin manifestaciones clínicas. Tales disminuciones, debidas posiblemente a una interferencia con la absorción de la vitamina B12 de parte del complejo factor intrínseco de la B12 se vieron, no obstante, rara vez asociadas con anemia y parecen resultar rápidamente reversibles con la discontinuación de metformina o con suplementación con vitamina B12. En pacientes bajo tratamiento con XELEVIA® MET se recomienda la medición de los parámetros hematológicos en forma anual, e investigar y manejar en forma apropiada cualquier anomalía evidente. Ciertos individuos (aquéllos con ingesta o absorción inadecuada de vitamina B12 o calcio) parecen encontrarse predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B12. En tales pacientes puede resultar útil realizar mediciones de rutina del nivel de vitamina B12 en suero a intervalos de dos a tres años. Cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada: Todo paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada bajo tratamiento con XELEVIA® MET que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedades clínicas (especialmente enfermedades difusas y definidas deficientemente) debe ser evaluado de inmediato en busca de evidencias de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos en suero y cetonas, glucosa en sangre y, si estuviera indicado, niveles de pH sanguíneo, lactato, piruvato y metformina. Si se produjera acidosis de cualquiera de las dos formas, XELEVIA® MET debe ser suspendido de inmediato y se deben iniciar otras medidas correctivas apropiadas. Pérdida de control del nivel de glucosa en sangre: Cuando un paciente estabilizado bajo tratamiento con cualquier régimen diabético sea expuesto a estrés como ser fiebre, trauma, infección, o cirugía, se puede producir una pérdida temporaria del control glucémico. En tales ocasiones puede resultar necesario suspender XELEVIA® MET y administrar insulina en forma temporaria. XELEVIA® MET se puede reinstituir después de resuelto el episodio agudo. Embarazo: Categoría B: No existe ningún estudio adecuado y bien controlado llevado a cabo con XELEVIA® MET o sus componentes individuales en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce la seguridad de XELEVIA® MET en mujeres embarazadas. XELEVIA® MET, tal como los demás agentes hipoglucemiantes orales, no está recomendado para su utilización durante el embarazo. Con los productos combinados en XELEVIA® MET no se han realizado estudios en animales para evaluar sus efectos en la reproducción. Los datos siguientes se basan en hallazgos realizados en los estudios llevados a cabo con sitagliptina o metformina individualmente. Sitagliptina: Sitagliptina no resultó teratógena en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg, ni en conejos a los cuales se administraron hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos, sobre la base de la dosis diaria recomendada en seres humanos adultos de 100 mg/día). En ratas se observó un leve incremento en la incidencia de malformaciones en costillas fetales (carencia de costillas, costillas hipoplásicas y onduladas) a dosis orales de 1 000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición en seres humanos sobre la base de la dosis diaria recomendada para seres humanos adultos de 100 mg/día). En la cría de ratas a las cuales se había administrado una dosis oral de 1.000 mg/kg/día se observaron leves disminuciones en el peso corporal promedio previo al destete en ambos sexos y aumentos en el peso corporal con posterioridad al destete en machos. Sin embargo, los estudios de la reproducción en animales no siempre resultan predictores de la respuesta en seres humanos. Clorhidrato de metformina: Metformina no resultó teratógena en ratas y conejos a dosis de hasta 600 mg/kg/día. Ello representa una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos de 2.000 mg, sobre la base de comparaciones de la superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera parcial a metformina en la placenta. Sin embargo, los estudios de la reproducción en animales no siempre resultan predictores de la respuesta en seres humanos. Lactancia: No se han llevado a cabo estudios en animales en período de lactancia con los componentes combinados de XELEVIA® MET. En estudios llevados a cabo con los componentes individuales, tanto sitagliptina como metformina fueron segregados en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si sitagliptina es segregada en la leche materna humana. Por lo tanto, XELEVIA® MET no debe ser utilizado por mujeres que amamantan. Uso Pediátrico: No se estableció ni la seguridad ni la efectividad del medicamento en pacientes menores de 18 años. Uso en Personas de Edad Avanzada: Dado que sitagliptina y metformina son segregadas sustancialmente por la vía renal y dado que el envejecimiento puede encontrarse asociado con una menor función renal, XELEVIA® MET debe ser utilizado con precaución a medida que aumenta la edad. Se debe actuar con cuidado al seleccionar la dosis, la cual se debe basar en un monitoreo cuidadoso y regular de la función renal (Ver PRECAUCIONES, Monitoreo de la función renal). Sitagliptina: En estudios clínicos la seguridad y efectividad de sitagliptina en personas añosas (de 65 años de edad o mayores) resultaron comparables a las de pacientes más jóvenes (de menos de 65 años). Clorhidrato de metformina: Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de edad avanzada como para determinar si responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes, si bien otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes añosos y más jóvenes. Metformina es conocida por ser eliminada sustancialmente por los riñones, y dado que el riesgo de reacciones adversas serias al medicamento es mayor en pacientes con la función renal deteriorada, sólo debe ser utilizada en pacientes con la función renal normal (ver CONTRAINDICACIONES). Interacciones Medicamentosas: Sitagliptina y Clorhidrato de metformina: La co-administración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg b.i.d.) y metformina (1.000 mg b.i.d.) no alteró en forma significativa la farmacocinética ni de sitagliptina ni de metformina en pacientes con diabetes tipo 2. No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas de farmacocinética con XELEVIA® MET. Sin embargo, dichos estudios se llevaron a cabo con los componentes individuales de XELEVIA® MET, sitagliptina y metformina. Sitagliptina: En estudios de interacción medicamentosa, sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina, y anticonceptivos orales. Sobre la base de dichos datos, sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP 3A4, 2C8, ni 2C9. Sobre la base de los datos in vitro, no se prevé que sitagliptina inhiba tampoco las isoformas CYP2D6, 1A2, 2C19, ni 2B6, ni tampoco que induzca a CYP3A4. Se realizaron análisis de la farmacocinética de la población en pacientes con diabetes tipo 2. Las medicaciones concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina. Las medicaciones evaluadas fueron las que se administran comúnmente a pacientes con diabetes tipo 2 incluidos agentes reductores del colesterol (por ejemplo, las estatinas, los fibratos y ezetimibe), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, clopidogrel), antihipertensivos (por ejemplo, inhibidores de la ECA, bloqueantes del receptor angiotensina, betabloqueantes, bloqueadores de los canales cálcicos, e hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroides (por ejemplo, naproxeno, diclofenac, celecoxib), antidepresivos (por ejemplo, bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (por ejemplo, cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, lansoprazol), y medicaciones para la disfunción eréctil (por ejemplo, sildenafil). Se registró un leve incremento en el área bajo la curva (ABC, 11%) y en la concentración máxima promedio del medicamento (C_{max}, 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. Tales incrementos no se consideran con probabilidad de resultar clínicamente significativos. Los pacientes que reciban digoxina deben ser controlados debidamente. El ABC y la C_{max} de sitagliptina se vieron incrementados aproximadamente 29% y 68%, respectivamente, en sujetos con la coadministración de una dosis oral única de 100 mg de JANUVIA ® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un inhibidor comprobadamente potente de la glicoproteína. Los cambios observados en la farmacocinética de sitagliptina no se consideran clínicamente significativos. Clorhidrato de metformina: Gliburida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no resultó en ningún cambio ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de metformina. Se observaron disminuciones en el ABC y la C_{max} de gliburida, pero fueron sumamente variables. La característica de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de gliburida en sangre y los efectos de farmacodinámica tornan incierta la importancia clínica de dicha interacción. Furosemida: Un estudio de interacción medicamentosa metformina-furosemida de dosis única en sujetos sanos demostró que los parámetros de farmacocinética de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. Furosemida incrementó la C_{max} de metformina en plasma y sangre en 22% y el ABC en sangre en 15%, sin que se registrara ningún cambio significativo en el clearance renal de metformina. Cuando se la administró con metformina, la C_{max} y el ABC de furosemida resultaron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se la administró sola, y la vida media terminal disminuyó 32%, sin ningún cambio significativo en el clearance renal de furosemida. No se dispone de ninguna información sobre la interacción de metformina y furosemida cuando se coadministran en forma crónica. Nifedipina: Un estudio de interacciones medicamentosas metformina-nifedipina de dosis única en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipina aumentaba la C_{max} y el ABC de metformina en plasma 20% y 9%, respectivamente, e incrementaba la cantidad excretada en orina. El T_{max} y la vida media no se vieron afectados. Nifedipina parece mejorar la absorción de metformina. Metformina tuvo efectos mínimos sobre nifedipina. Drogas catiónicas: Las drogas catiónicas (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, o vancomicina) eliminadas por secreción tubular renal teóricamente cuentan con el potencial de interacción con metformina al competir por los sistemas de transporte tubular renal comunes. Tal interacción entre metformina y cimetidina oral se observó en voluntarios sanos normales en estudios de interacción medicamentosa metformina-cimetidina tanto de dosis únicas como múltiples, con un incremento de 60% en las concentraciones plasmáticas y de sangre pura máximas de metformina, y un aumento de 40% en el ABC plasmático y de sangre pura de metformina. No hubo ningún cambio en la vida media de eliminación en el estudio de dosis única. Metformina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de cimetidina. Si bien tales interacciones siguen siendo teóricas (salvo para cimetidina), se recomienda un cuidadoso monitoreo de los pacientes y ajustes en la dosis de XELEVIA® MET y/o del medicamento que interfiera en pacientes que reciben medicaciones catiónicas excretadas a través del sistema secretor tubular renal proximal. Otras: Ciertas drogas tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a pérdida del control glucémico. Dichas drogas incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, medicamentos bloqueadores de los canales cálcicos, e isoniazida. Cuando tales drogas se administren a un paciente que reciba XELEVIA® MET, se lo debe observar estrechamente para mantener un control glucémico adecuado. En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propanolol, y de metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas al ser coadministrados en estudios de interacción de dosis únicas. Metformina prácticamente no se une a las proteínas plasmáticas y tiene, por lo tanto, una menor probabilidad de interactuar con fármacos que se unen altamente a las proteínas, como ser salicilatos, sulfonamidas, cloramfenicol, y probenecid, comparado con las sulfonilureas, las cuales se unen en forma extensa a las proteínas séricas. Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo. La administración conjunta de metformina con Ácido Tióctico puede potenciar el efecto hipoglucemiante. REACCIONES ADVERSAS: No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de XELEVIA® MET, pero se ha demostrado la bioequivalencia de XELEVIA® MET con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (Ver FARMACOCINETICA). Terapia de combinación de Sitagliptina y metformina: A continuación se enumeran las reacciones adversas consideradas como relacionadas con el fármaco y comunicadas en exceso respecto al placebo (>0,2 % y diferencia >1 paciente) y en pacientes que recibieron sitagliptina en combinación con metformina en estudios a doble ciego, por término preferido del MedDRA por la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000).

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

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

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

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

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

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

Para poder superar las metas Ud. requiere

75 Gador

SINLIP®

ROSUVASTATINA 5 - 10 - 20 mg

Potencia Hipolipemiante

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



NUEVA PRESENTACIÓN



PRESENTACIONES:
Sinlip® 5, 10 y 20 mg: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.
Sinlip® 40 mg: Envases con 30 comprimidos recubiertos.

pami 50% · IOMA · PAP Preserfar · Efectario Solidario

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

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO
Compromiso Argentino

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

PAXON®

LOSARTAN

PAXON®D

LOSARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA

75 Gador 1940-2015



TAMBIÉN DISPONIBLE POR

30 COMPRIMIDOS

60 COMPRIMIDOS

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

PAXON®

LOSARTAN 50mg

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

PAXON®D

LOSARTAN 50mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

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

PAXON®100

LOSARTAN 100mg

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

pami 80% INSSJP | pap Preserfar | IOMA | Recetario Solidario

PAXON®D 100/12,5

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

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

PAXON®D 100/25

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg

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

pami 60% INSSJP | pap Preserfar | Recetario Solidario

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

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO *Compromiso Argentino*

GADOR EN CARDIOLOGÍA

Gador *Al Cuidado de la Vida*

http://www.gador.com.ar