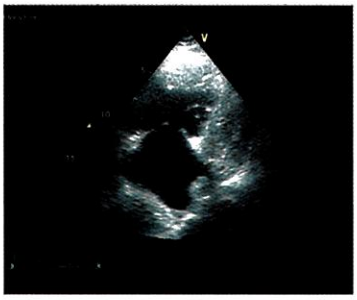
REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

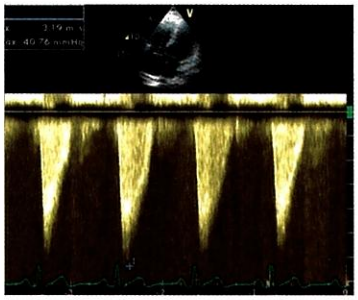
Publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología

Vol. 44 | N° 2
Abril - Junio
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**

EDITORIALES
Angioplastía carotídea: Experiencia de un centro polivalente. *Alfredo D'Ortencio*

Uso de predictores de riesgo en cirugía cardíaca
Víctor Proto

ARTÍCULO DE OPINIÓN
Los nuevos anticoagulantes orales de acción directa. Una oportunidad y un desafío
Raúl Altman y col

ARTÍCULOS DE REVISIÓN
Ecoembriología de las anomalías del arco aórtico en el feto.*Carlos García Guevara y col*

Arco corneal: ¿signo del paso del tiempo o de riesgo cardiovascular?. *Pablo Corral*

ARTÍCULOS ORIGINALES
Seguridad y eficacia de usar un solo catéter multiuso para angiografía coronaria por vía transradial
Javier Courtis y col

Utilidad de la escala ACEF para predecir la aparición de complicaciones posoperatorias en la cirugía de revascularización miocárdica
Vladimir Rodríguez Rodríguez y col

Angioplastia Carotídea: Experiencia de un centro polivalente. *Adolfo Ferrero Guadagnoli y col*

Valor pronóstico del pro-BNP en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Luis Almirón y col*

CASOS CLÍNICOS
Afectación cardíaca del síndrome carcinoide
Guillermo N Vaccarino y col

Flutter auricular izquierdo por circuito macro-reentrante mural: ablacion mediante aplicación focal de radiofrecuencia
Martin Ricardo Arceluz y col

IMÁGENES
Síndrome de Wellens. Alto riesgo electrocardiográfico de infarto agudo de miocardio
Oscar A Pellizzón y col

@ EXCLUSIVO ONLINE
Foro de Expertos en Hipertensión Arterial 2014
Mario Bendersky y col
Federación Argentina de Cardiología

ARTÍCULO ESPECIAL
Posición del Comité de Epidemiología y Prevención Cardiovascular de la Federación Argentina de Cardiología en reunión conjunta con Expertos en Lípidos. Acerca de las nuevas Guías 2013 ACC/AHA (American College of Cardiology / American Heart Association) y las Guías 2014 NICE (National Institute for Health and Care Excellence) para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica
Coordinadores: Mildren del Sueldo (Villa María,Córdoba), Alberto Lorenzatti (Córdoba)
Federación Argentina de Cardiología

Fundada en 1970
Editada en Buenos Aires, Argentina

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

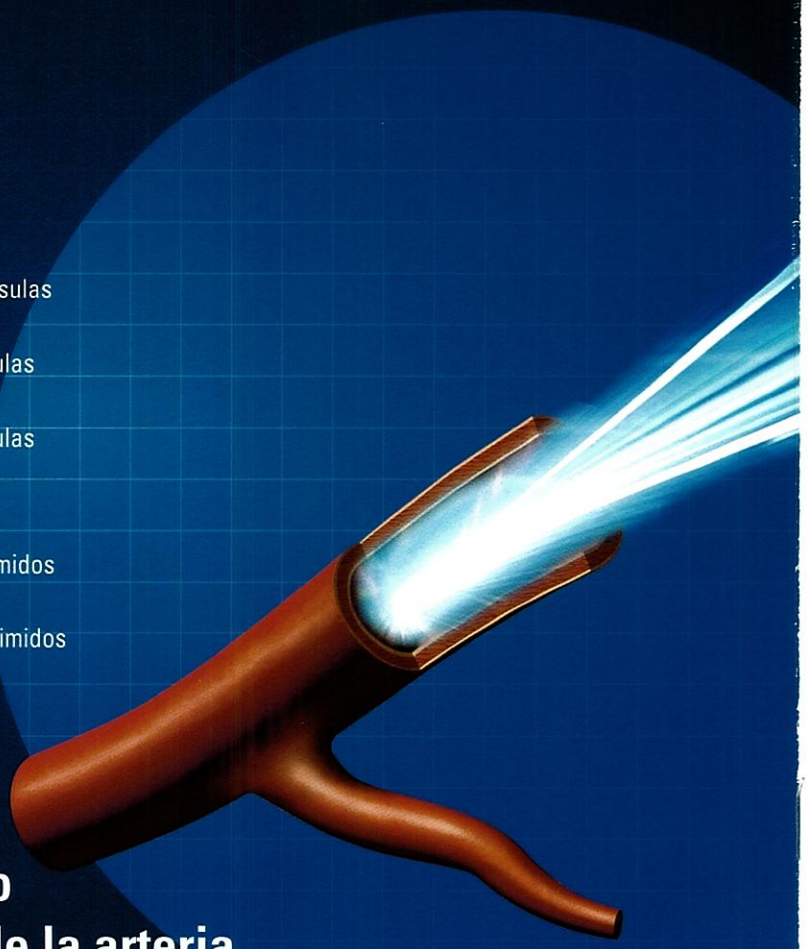
AMLODIPINA + LOSARTÁN

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 2
Abril - Junio 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. carolina@cdldesign.com.ar

Tirada de esta edición: 5.000 ejemplares

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

DISARVAL

AMLODIPINA+VALSARTAN

Sinergia y seguridad antihipertensiva

- Menor tiempo para alcanzar los objetivos de TA
- Mayor eficacia antihipertensiva
- Alta tasa de pacientes respondedores
- Menor incidencia de efectos adversos comparado con la monoterapia
- Mejora la adherencia mediante una dosis simple y conveniente

LA LINEA DE ARA II
para el efectivo descenso de la tensión arterial



DISARVAL AMLODIPINA+VALSARTAN

Fórmula			
5/160 Amlodipina 5 mg Valsartán 160 mg	**10/160** Amlodipina 10 mg Valsartán 160 mg	**5/320** Amlodipina 5 mg Valsartán 320 mg	**10/320** Amlodipina 10 mg Valsartán 320 mg
Posología			
Dosis habitual: Amlodipina 2,5 a 10 mg/día, Valsartán 80 a 320 mg/día.			
Presentación			
30 comprimidos recubiertos ranurados			

Otras presentaciones

SARVAL VALSARTAN

Fórmula		
80 Valsartán 80 mg	**160** Valsartán 160 mg	**320** Valsartán 320 mg
Presentación		
15 y 30 comprimidos recubiertos ranurados		30 comprimidos recubiertos ranurados

SARVAL D VALSARTAN ◊ HIDROCLOROTIAZIDA

Fórmula		
80/12,5 Valsartán 80 mg Hidroclorotiazida 12,5 mg	**160/12,5** Valsartán 160 mg Hidroclorotiazida 12,5 mg	**160/25** Valsartán 160 mg Hidroclorotiazida 25 mg
Presentación		
30 comprimidos recubiertos ranurados		

pami INSSJP

IOMA

Programa de ayuda al paciente

Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Volúmen 44 Nº 2
Abril - Junio 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

Arritmias y Electrofisiología
Roberto Orlando Keegan

Bioingeniería
Gustavo Carranza

Cardiología Aero-Espacial
Vicente Ciancio

Cardiología del Ejercicio
Jimena Martínez

Cardiología Intervencionista
María Rosa Aymat

Cardiología Nuclear
Juan Erriest

Cardiología Pediátrica
Sandra Romero

Cardiopatía Isquémica
Juan Antonio Muntaner

Ciencias Básicas
Roberto Miatello

Cirugía y Recuperación Cardiovascular
Valeria Franciosi

Ecocardiografía e Imágenes Cardíacas
Adrián Horacio D' Ovidio

Emergencias Cardiovasculares
Carlos Alberto Campanini

Enfermedad de Chagas
Juan Paul Flores

Enfermedad Vascular Periférica y Stroke
Héctor Cegna

Enfermedades Cardiovasculares en la Mujer
Daniel Giménez Navarro

Epidemiología y Prevención
Mildren Del Sueldo

Hemodinamia
María Rosa Aymat

Hipertensión Arterial
Fabiana Calabria

Insuficiencia Cardíaca
Juan Pablo Címbaro Canella

Miocardiopatías
Gustavo Avegliano

Técnicos y Enfermeros en Cardiología
Claudia Gómez

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

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



ENTREVISTA AL DR. JORGE BELARDI.

DIRECTOR DE LA INICIATIVA STENT FOR LIFE EN ARGENTINA.

De qué se trata la Iniciativa Stent for Life?

La iniciativa Stent for Life (SFL) es un proyecto europeo que comenzó en el año 2009 como una coalición entre la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), la Asociación Europea de Intervenciones Cardiovasculares Percutáneas (EAPCI) y el EuroPCR cuya misión es mejorar el acceso de los pacientes que cursan un infarto con elevación del segmento ST (IAMCEST) a la angioplastia primaria (ATC-p) y de esta forma reducir su morbilidad y mortalidad.
Se trata de una iniciativa de características únicas donde todos los actores involucrados en el tratamiento de los pacientes con IAMCEST: cardiólogos intervencionistas, cardiólogos clínicos, representantes del gobierno y de la industria trabajan de manera conjunta para el bien del paciente.
La Iniciativa tiene 2 objetivos principales para que el proyecto se cumpla con éxito:

1. Definir regiones con necesidades incumplidas en el manejo óptimo de los pacientes con síndromes coronarios agudos
2. Implementar un plan de acción para aumentar el acceso de los pacientes a la angioplastia primaria cuando esté indicada:
   a. Aumentar el uso de la ATC-p a mas del 70% de los pacientes que se presentan con IAMCEST
   b. Lograr una tasa de mas de 600 ATC-p/millón de habitantes/año
   c. Ofrecer servicios de Hemodinamia 24/7 para cubrir la atención de los pacientes con IAMCEST del país.

Por qué la Argentina decidió formar parte de esta Iniciativa?

En nuestro país la enfermedad cardiovascular representa la principal causa de mortalidad y según datos del Ministerio de Salud de la Nación, durante el año 2013 fueron responsables del 30% del total de las muertes.
Es por ello que ya desde las sociedades científicas desde hace varios años, se ha comenzado a trabajar para reducir este porcentaje y uno de los escenarios sobre los que podemos actuar es sobre los pacientes con IAMCEST.
En Argentina, durante el año 2013, 15.562 muertes fueron atribuidas al infarto agudo de miocardio, con una tendencia creciente a lo largo de los últimos años.[1] (Fig.1)

En nuestro país, varias son las necesidades incumplidas en el tratamiento de los pacientes con IAMCEST.
Primero, no se conoce el número exacto de IAMCEST. Los datos disponibles provienen de un único estudio realizado en la Ciudad de Coronel Suarez, en la Provincia de Buenos Aires, en el cual se estima que la tasa anual de IAMCEST es de 9/10.000 habitantes, lo que representaría aproximadamente 36.000 IAMCEST por año.[2]
Probablemente estos datos estén infraestimados dado que muchos pacientes no son diagnosticados y mueren antes de llegar al hospital.
Segundo, la mortalidad intrahospitalaria del IAMCEST, según registros locales, es cercana al 10%, pero probablemente sea mayor.
Tercero, los datos existentes en lo que respecta a las tasas de reperfusión de los pacientes con IAMCEST no representan la realidad del país, sino la de los centros seleccionados participantes de esos registros.
Cuarto, existen pocas redes desarrolladas para el tratamiento de pacientes con IAMCEST.

Todos sabemos que el tratamiento del infarto es tiempo dependiente, que debe realizarse dentro de los tiempos recomendados por las guías clínicas y que cuanto mayor es el tiempo a la reperfusión, peor será el pronóstico de los pacientes.
Entonces para lograr un tratamiento de reperfusión dentro de los tiempos recomendados por las guías clínicas, es necesario regionalizar el tratamiento de estos pacientes, creando redes de atención entre los hospitales con distintos niveles de complejidad conectados por un servicio de ambulancia eficiente.
Está demostrado que este tipo de redes reduce los retrasos en el tratamiento, aumenta la proporción de pacientes que reciben tratamiento de reperfusión y consecuentemente reducen la mortalidad intrahospitalaria.
En la actualidad existen 20 países que participan de esta iniciativa a través de sus Sociedades Cardiacas y que se comprometieron a realizar acciones efectivas para mejorar el tratamiento de los pacientes con IAMCEST como Bosnia y Herzegovina, Bulgaria, Chipre, Egipto, Francia, Grecia, Italia, Portugal, Rumania, Serbia, España, Túnez, Turquía, Ucrania, México, Arabia Saudita, Emiratos Árabes, India, Siberia.
El pasado 27 de febrero hemos firmado la Afiliación de la Argentina a esta Iniciativa en el marco del Stent for Life Forum 2015, celebrado en la Ciudad de Praga y creemos que será de gran ayuda para mejorar el acceso de los pacientes con IAMCEST a un tratamiento de reperfusión de calidad.

Cómo se implementará esta Iniciativa?

Para que este programa se realice con éxito y tenga impacto a nivel nacional, resulta fundamental que las sociedades científicas se involucren y tomen el proyecto como propio, sin su apoyo esto sería imposible de realizar, por lo que hemos firmado un acuerdo para que la Sociedad Argentina de Cardiología, la Federación Argentina de Cardiología y el Colegio Argentino de Cardioangiólogos Intervencionistas trabajen de manera conjunta.
Conformamos un Comité Científico integrado por miembros de las tres entidades: los dres. Carlos Tajer, Juan Gagliardi, Gustavo Cerezo, Gerardo Zapata, Alejandro Palacios y Arturo Fernandez Murga, quienes serán los responsables de crear las estrategias para llevar adelante la iniciativa. La Coordinación Nacional de la Iniciativa esta-

rá a cargo de la Dra. Alfonsina Candiello y actualmente nos encontramos formando el Grupo de Trabajo que serán los responsables de llevar a cabo las acciones iniciales. Para ello formaremos equipos de trabajo en cada provincia, integrados por los miembros de las tres entidades mencionadas previamente.

Como primer paso entonces, y para poder generar estrategias para mejorar el manejo de los pacientes con IAMCEST, debemos conocer la realidad de nuestro país. Para ello, se llevará a cabo un mapeo nacional, para lo cual hemos confeccionado encuestas que nos dirán el número de salas de hemodinamia y su distribución geográfica, cuántas de ellas trabajan 24/7, la complejidad del centro y las redes existentes en el manejo del infarto y cómo están organizadas.

Hace 2 meses comenzamos con el mapeo y ya han completado la encuesta el 50% de los centros con hemodinamia. Por lo que insistimos en la necesidad de completar lo antes posible el mapeo para conocer nuestra realidad.

Con esta información, más la que surja del Relevamiento ARGENT-IAM-ST, que nos permitirá conocer aspectos de la clínica, demoras tanto del paciente como del sistema de salud, tratamiento de reperfusión utilizado y resultados clínicos, tendremos un panorama de la realidad del infarto en nuestro país.
De este análisis nos permitirá elegir regiones modelo para comenzar a trabajar. Se identificarán barreras que impiden que los pacientes reciban un tratamiento de reperfusión en tiempo y forma, y se generará un plan estratégico para sortear estas barreras y mejorar de esta forma la atención de nuestros pacientes. (Fig. 2)
Este es un programa a largo plazo, por lo que nos hemos establecido objetivos a corto plazo y mensurables que nos permitirán alcanzar la meta final de la iniciativa.
Los objetivos para este año son:

3. Integrar la iniciativa Stent for Life a la Comunidad Cardiológica de nuestro país.
4. Iniciar y completar el mapeo a nivel nacional
5. Elegir regiones que se tomarán como modelo para comenzar a trabajar durante el año próximo.

Resulta esencial y a la vez representa un real desafío organizar y sistematizar el cuidado y el tratamiento de los pacientes con IAMCEST. La afiliación de la Argentina a la Iniciativa Stent for Life será sin duda de gran ayuda para mejorar el acceso de los pacientes con IAMCEST a un tratamiento de reperfusión de calidad.
Tenemos mucho trabajo por delante y necesitamos que todos los actores involucrados en el tratamiento de los pacientes con IAMCEST participen y se comprometan con la Iniciativa.

Mientras tanto, todos podemos desde la práctica médica individual, en cada uno de los centros realizar acciones para mejorar el manejo de estos pacientes. Lo principal es conocer la realidad de cada centro, registrar los tiempos al tratamiento de reperfusión, participar del relevamiento nacional de infarto, incorporar la Iniciativa Stent for Life como propia y crear un programa de atención local de atención para pacientes con IAMCEST basado en las guías clínicas.

Si están interesados en recibir información o realizar alguna pregunta, escribanos a stenforlifeargentina@gmail.com

Link completar la Encuesta de los Centros con Hemodinamia: http://goo.gl/forms/ee4M3rXaKM

Link para completar la Encuesta de los Centros sin Hemodinamia: http://goo.gl/forms/SIhZHsssqB



Fig. 1. Muertes por infarto/año en Argentina. Estadísticas vitales del Ministerio de Salud Argentino.

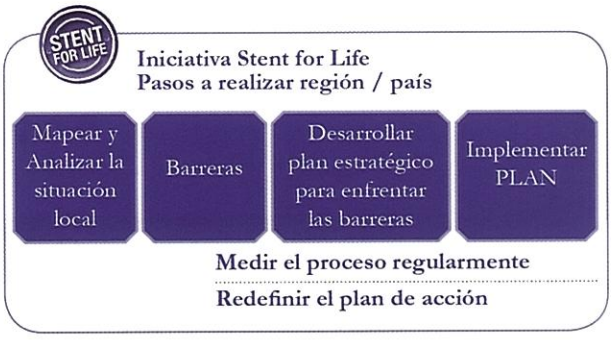


Fig. 2. Estrategia de la Iniciativa Stent for Life.

1 Estadísticas Vitales 2013. Ministerio de Salud de la República Argentina.
2 Caccavo et al. Incidencia poblacional del infarto con elevación del ST o bloqueo de rama izquierda a lo largo de una comunidad de la provincia de Buenos Aires. Rev Argent Cardiol 2007;75:185-188.
Fig. 1, Fig. 2: Stent For Life is a joint initiative between the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC), and EuroPCR

Línea Cardiología

RAFFO

Tu Corazón en buenas manos

Nabila® Nebivolol

LIPIFEN® Atorvastatina

NOSTER® AMLODIPINA \ VALSARTAN

NOSTER® D AMLODIPINA / VALSARTAN / HCTZ

Alpertan® Valsartan

Alpertan® D Valsartan - HCTZ

COLMIBE® atorvastatina / ezetimibe

Nabratín® Clopidogrel

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

Volúmen 44 Nº 2
Enero - Marzo 2015
ISSN 0326-646X

Sociedades Federadas

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

Delegaciones

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

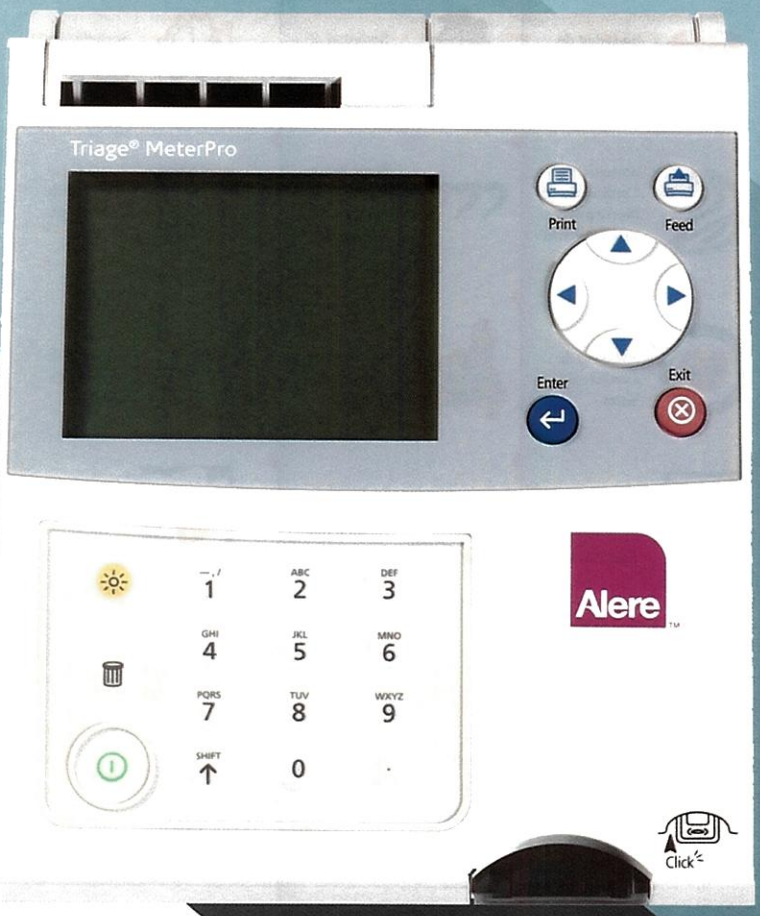
ANTE LA SOSPECHA DE IAM URGE UN DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL INMEDIATO Y PRECISO

Triage® SYSTEM

TRIAGE CARDIAC PANEL

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

rápido, informa en 15' rápido, informa en



Otros dispositivos Triage:

Triage BNP
Clasifica y mide la severidad de insuficiencia cardíaca.

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



Alere™

www.alere.com.ar

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

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; Óxido férrico amarillo; Polietilenglicol 400; Hipromellosa 2910., c.s. ACCIÓN TERAPEUTICA: 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 este 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 antiinflamatorios 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 ó 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, mas 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 cardiaca 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, erupcion 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 Fion – 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.- Informacion de Productos - Dirección Médica (011) 4344-2216 infoproducto@bago.com.ar. Disposición ANMAT N°:5350-14. Versión: 2

AstraZeneca

Bagó

Filten® LP

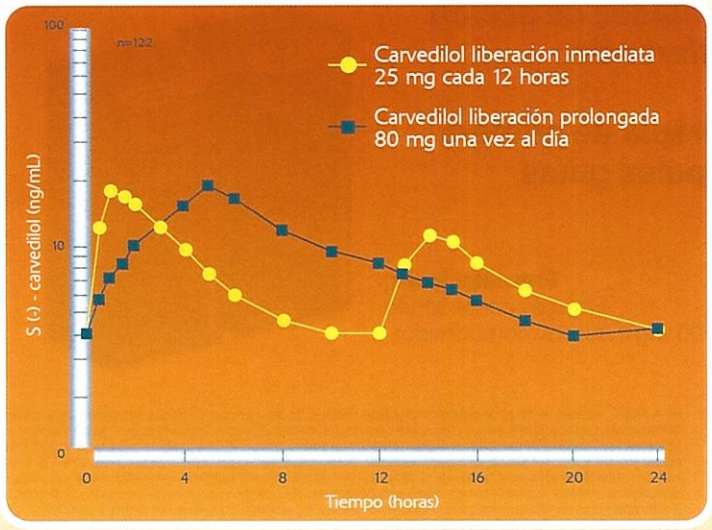
CARVEDILOL 10-20-40-80 MG

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 60% INSSJP · IOMA · RECETARIO SOLIDARIO

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

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO *Compromiso Argentino*

GADOR EN CARDIOLOGÍA

Gador *Al Cuidado de la Vida*

http://www.gador.com.ar

AYUDA AL CUERPO A DESHACERSE DE SUS IMPUREZAS



FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

EL AGUA DE BAJO SODIO

GLACIAR
BAJO CONTENIDO DE SODIO

Productos para
el cuidado de la salud.

SILFAB
CUIDAMOS TU SALUD

CERTIFICADO
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA
FUNDACION cardio

Nos sentimos orgullosos de contar con el respaldo de la FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA, quien nos avala la calidad de los tensiómetros CITIZEN y el compromiso de SILFAB por seguir brindándoles los mejores productos del mercado.

NUESTRA LÍNEA DE TENSIÓMETROS DIGITALES

CITIZEN
Micro HumanTech

SEMIAUTOMÁTICOS



CH-308



CH-311

AUTOMÁTICOS DE MUÑECA



CH-605



CH-618



CH-657

AUTOMÁTICOS DE BRAZO



CH-452



CH-456



CH-453

www.silfab.com.ar info@silfab.com.ar /SILFABARGENTINA @SILFABARGENTINA

ROSUVAST

rosuvastatina

Una categoría superior en estatinas, con máxima efectividad.



EN VADEMECUM pami 50%

EN VADEMECUM IOMA

Rosuvast 10 mg:
comprimidos x 14, 28 y 56.

Rosuvast 5/20/40 mg:
comprimidos x 28.

Programa de Ayuda al Paciente Bagó

Bajo licencia de AstraZeneca

Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud N°51.203

Bagó

Diapresan

Valsartan

"La presión equilibrada"

Producto en IOMA

Presentaciones

Diapresan 80 mg: envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.
Diapresan 160 mg: envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.

Descuento PAMI 60%



Diapresan D

Valsartan + Hidroclorotiazida

"Mayor potencia antihipertensiva"

Presentaciones

Diapresan D 80/12,5 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.
Diapresan D 160/12,5 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.
Diapresan D 160/25 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Descuento PAMI 50%

VALE+ SALUD

pap Preserfar Administración de Promociones

Recetario Solidario



SereCol3

Fitoesterol
+
Omega 3
+
Extra Calcio
Natural



1 VASO POR DÍA

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

LA SERENISIMA
la verdad láctea

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

Dos anclas Light

Sal Light Dos Anclas,

EL SABOR DE UNA VIDA MÁS SANA!

66% MENOS DE SODIO



CERTIFICADO FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA cardio

- Las personas que buscan una alimentación saludable deben mantener una ingesta equilibrada en sodio y es tan simple como reemplazar la sal de mesa por la **Sal Light**.
- La **Sal Light** se utiliza de la misma forma y cantidad que la sal de mesa común.
- La **Sal Light** se puede utilizar para cocinar las comidas de siempre, manteniendo el sabor de siempre.
- Una alimentación saludable también puede tener el mejor sabor, por eso **Dos Anclas** ofrece **Sal Light con finas Hierbas y Sal Light con Especias seleccionadas**.

WWW.DOSANCLAS.COM.AR

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

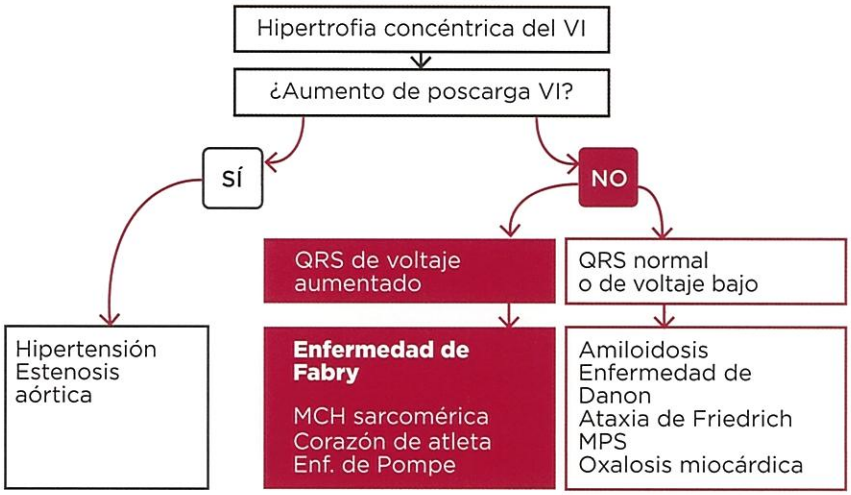


La Enfermedad de Fabry es un trastorno de acumulación lisosomal, originado por la deficiencia de α-galactosidasa A, que conduce a la alteración funcional de distintos sistemas y órganos, entre ellos el sistema cardiovascular. [1,2]

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

Referencias: 1.Barbey F, Havoz D, Widmer U, Burnier M. Efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents. 2004;2(4):277-286. 2.Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest. 2004;34(3):236-242. 3. Golfomitsos C, et al. Br J Cardiol. 2012;19:41–45. 6.Brady RO, Schiffmann R. Clinical eatures 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

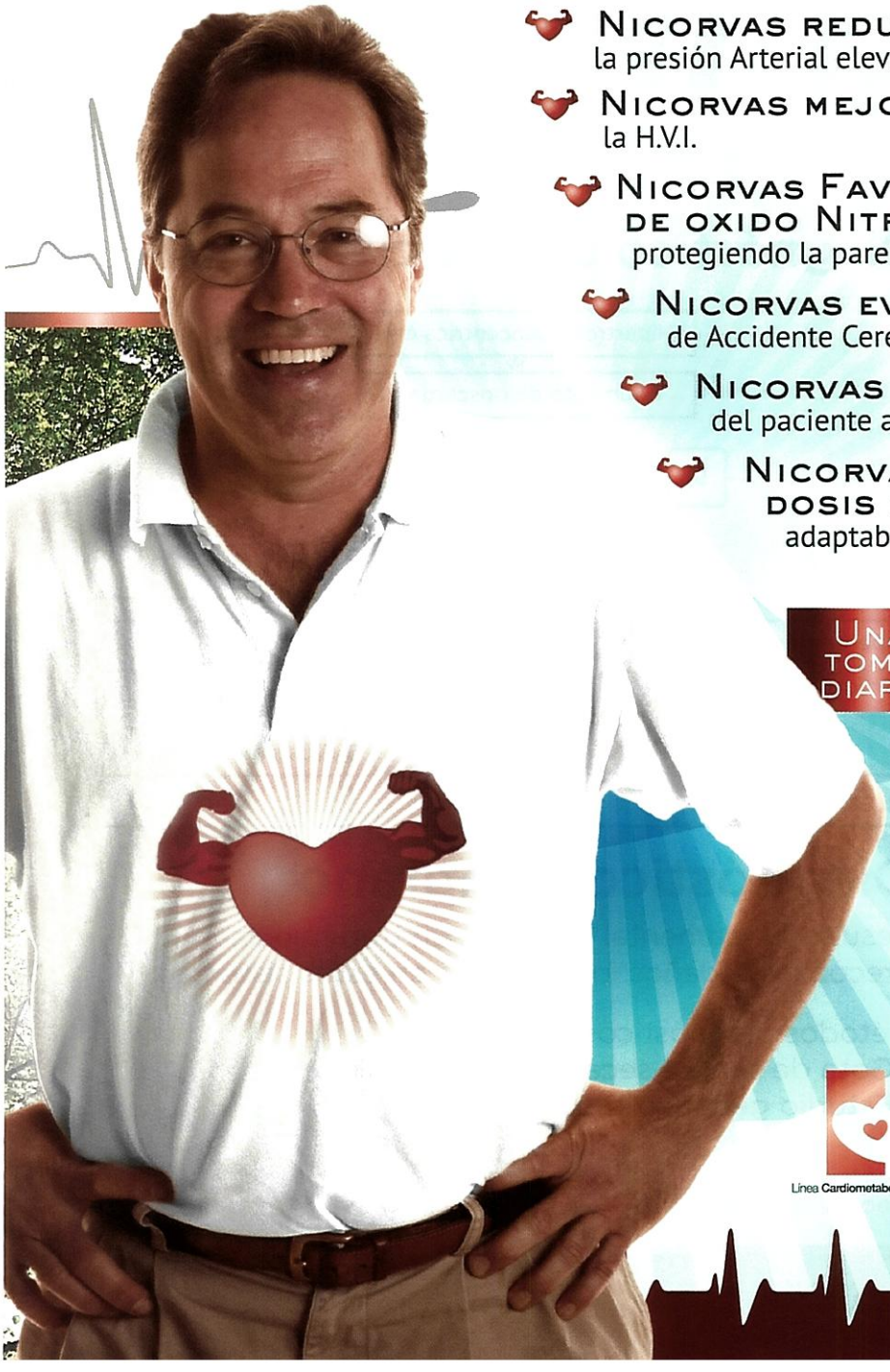
NICORVAS

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

Linea Cardiometabolismo

TEMIS LOSTALO
Excelencia farmacéutica

Sólo 11,1 mg de sodio x porción

50% Menos Grasa

30% Menos Calorías

QUESO Saint Paulin Light con PROBIÓTICOS* LGG®

SIN SAL AGREGADA



FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

LA SERENISIMA la verdad láctea

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

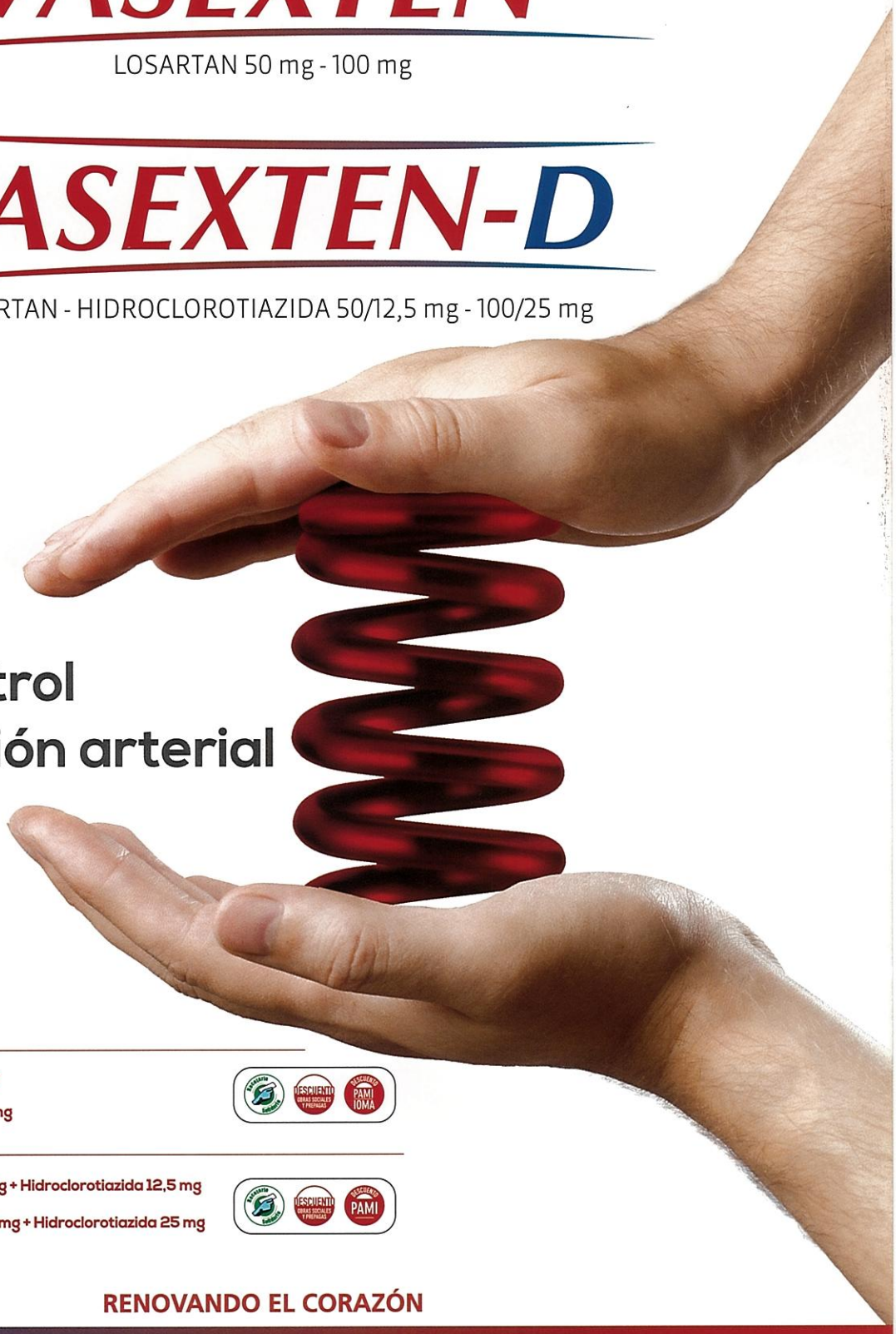
VENTA Y REPRESENTACIÓN. José Alovatti
Cel. (+54 11) 15 3016 5851 / Tel. (+54 11) 2054 1333 / josealovatti@vinospiner.com.ar

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

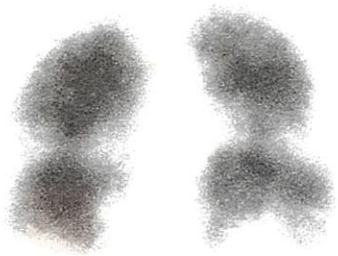
CORREO PRIVADO
R.N.P.S.P. N° 208

- 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 fenofibric 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

60% menos calorías y grasa

Fuente de Vitaminas A y E



90% menos de colesterol que una manteca tradicional.

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

LA SERENISIMA la verdad láctea

Pfizer

LINEA **CARDIO**METABOLICA

LIPITOR®
atorvastatina cálcica | comprimidos recubiertos

AMLOC
(besilato de amlodipina)

AMLOC ODT™
(besilato de amlodipina)

ALDACTONE-EP®
EPLERENONA 25 | 50 mg

ALDACTONE-A
ESPIRONOLACTONA

ALDACTONE-D
ESPIRONOLACTONA 25 mg / FUROSEMIDA 40 mg
ESPIRONOLACTONA 25 mg / FUROSEMIDA 20 mg

CARDURA®
DOXAZOSINA

ALDACTONE 50 HCT
ESPIRONOLACTONA 50 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg

CoSalt®
CLORURO DE POTASIO

Lopid UD
Gemfibrozil 900 mg

ARTERIOPRIL
ENALAPRIL

ISORDIL
DINITRATO DE ISOSORBIDA

ACCURETIC®
QUINAPRIL 20 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg

ACCUPRIL 20
QUINAPRIL

Para mayor información dirigirse al Departamento Médico de PFIZER ® Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.
Tel.: (011) 4788-7000 • www.pfizer.com.ar

Pfizer

Publicación oficial trimestral de la
Federación Argentina de Cardiología

Volúmen 44 Nº 2. Abril - Junio 2015

EDITORIALES

64-65 Angioplastia carotídea: Experiencia de un centro polivalente
Palabras clave: Angioplastia Carotidea. Alto riesgo vascular. Accidente cerebrovascular. Estenosis carotidea

Carotid Angioplasty: Experience of a multipurpose center
Keywords: Carotid angioplasty. High vascular risk. Embolic cerebrovascular attack. Carotid stenosis
Alfredo D'Ortencio (Buenos Aires, ARGENTINA)

66-67 Uso de predictores de riesgo en cirugía cardíaca
Palabras clave: Predictores de riesgo. Cirugía cardíaca. Sistemas de puntuación

Risk predictors in cardiac surgery
Keywords: Risk predictors. Cardiac surgery. Score risk
Víctor Proto (Tucumán, ARGENTINA)

ARTÍCULO DE OPINIÓN

68-72 Los nuevos anticoagulantes orales de acción directa. Una oportunidad y un desafío
The new oral anticoagulants with direct action. An opportunity and a challenge
Raúl Altman, Claudio Daniel González (Buenos Aires, ARGENTINA)

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

73-77 Ecoembriología de las anomalías del arco aórtico en el feto
Palabras clave: Anillos vasculares. Ecocardiografía fetal. Diagnóstico prenatal. Cardiopatías congénitas

Embryology and fetal sonographic diagnosis of aortic arch anomalies
Keywords: Vascular rings. Fetal echocardiography. Prenatal diagnosis. Congenital heart conditions
Carlos García Guevara, Mayder Martínez Lopez, Jakeline Arencibia Faife, Juan Pablo Arguello, Carlos Pastore, Andrés Savio Benavides (La Habana, CUBA)

78-81 Arco corneal: ¿signo del paso del tiempo o de riesgo cardiovascular?
Palabras clave: Arco corneal. Hipercolesterolemia familiar. Riesgo cardiovascular

Corneal Arcus: Sign of Aging or Cardiovascular Risk?
Keywords: Corneal arcus. Familial hypercholesterolemia. Cardiovascular risk
Pablo Corral (Mar del Plata, ARGENTINA)

ARTÍCULOS ORIGINALES

82-86 Seguridad y eficacia de usar un solo catéter multiuso para angiografía coronaria por vía transradial
Palabras clave: Vía transradial. Angiografía coronaria. Catéter multiuso

Safety and efficacy of using a single multipurpose catheter for transradial coronary angiography
Keywords: Transradial access. Coronary angiography. Multipurpose catheter
Javier Courtis, Gabriela Zeballos, Magdalena Dimitroff, Analía Gonzalez (Córdoba, ARGENTINA)

87-93 Utilidad de la escala ACEF para predecir la aparición de complicaciones posoperatorias en la cirugía de revascularización miocárdica
Palabras clave: Escalas de riesgo. Cirugía de revascularización miocárdica. Mortalidad hospitalaria. MACE

Usefulness of the acef risk score to predict post-operative complications in coronary artery bypass grafting
Keywords: Risk score. Coronary artery bypass grafting. In-hospital mortality. MACE
Vladimir Rodríguez Rodríguez, Karel Andalia Pérez, Eliezer San Román García, Carmen Elena Viada González (La Habana, CUBA)

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 N° 2. Abril - Junio 2015

94-98 Angioplastia carotídea: Experiencia de un centro polivalente
Palabras clave: Angioplastia. Stent. Carótida

Carotid angioplasty: a multipurpose center experience
Keywords: Angioplasty. Stent. Carotid-artery
Adolfo Ferrero Guadagnoli, Andrea V Liberti, Carlos R Leonardi, Diego de Goicochea, Ruth Kaplan, Alejandro E Contreras, Jonathan Miara, Miguel A Ballarino (Córdoba, ARGENTINA)

99-103 Valor pronóstico del pro-BNP en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
Palabras clave: Síndrome coronario agudo. Pro-BNP. Pronóstico

Prognostic value of pro-bnp in patients with non-st-segment elevation acute coronary syndrome
Keywords: Acute coronary syndrome. Pro-BNP. Prognosis
Luis Almirón, Raúl Pasetto, Viviana Severini, Mariela Onocko, Maria Coronel, Eduardo Perna, Maria Brizuela, Bilda González-Arjol, Laura Peña, Stella Maris Macín (Corrientes, ARGENTINA)

CASOS CLÍNICOS

104-106 Afectación cardíaca del síndrome carcinoide
Palabras clave: Cirugía cardíaca. Válvula Pulmonar y Tricuspídea. Ventrículo derecho

Carcinoid heart disease
Keywords: Cardiac surgery. Pulmonary and tricuspid valves. Right ventricle
Guillermo N Vaccarino, María N Brenzoni, Sergio Baratta, Jorge Bilbao (Buenos Aires, ARGENTINA)

107-109 Flutter auricular izquierdo por circuito macro-reentrante mural: ablacion mediante aplicación focal de radiofrecuencia
Palabras clave: Flutter auricular. Izquierdo. Mural

Left atrial flutter by mural macroreentrant circuit: ablation by focal radiofrequency
Keywords: Atrial flutter. Left. Mural
Martin Ricardo Arceluz, Pedro Federico Cruz, Estela Falconi, Jose Luis Merino (Madrid, ESPAÑA)

IMÁGENES

110-112 Síndrome de Wellens. Alto riesgo electrocardiográfico de infarto agudo de miocardio
Wellens' Syndrome
Oscar A Pellizzón, Cecilia Andreani, Martín Najenson (Rosario, ARGENTINA)

@ EXCLUSIVO ONLINE

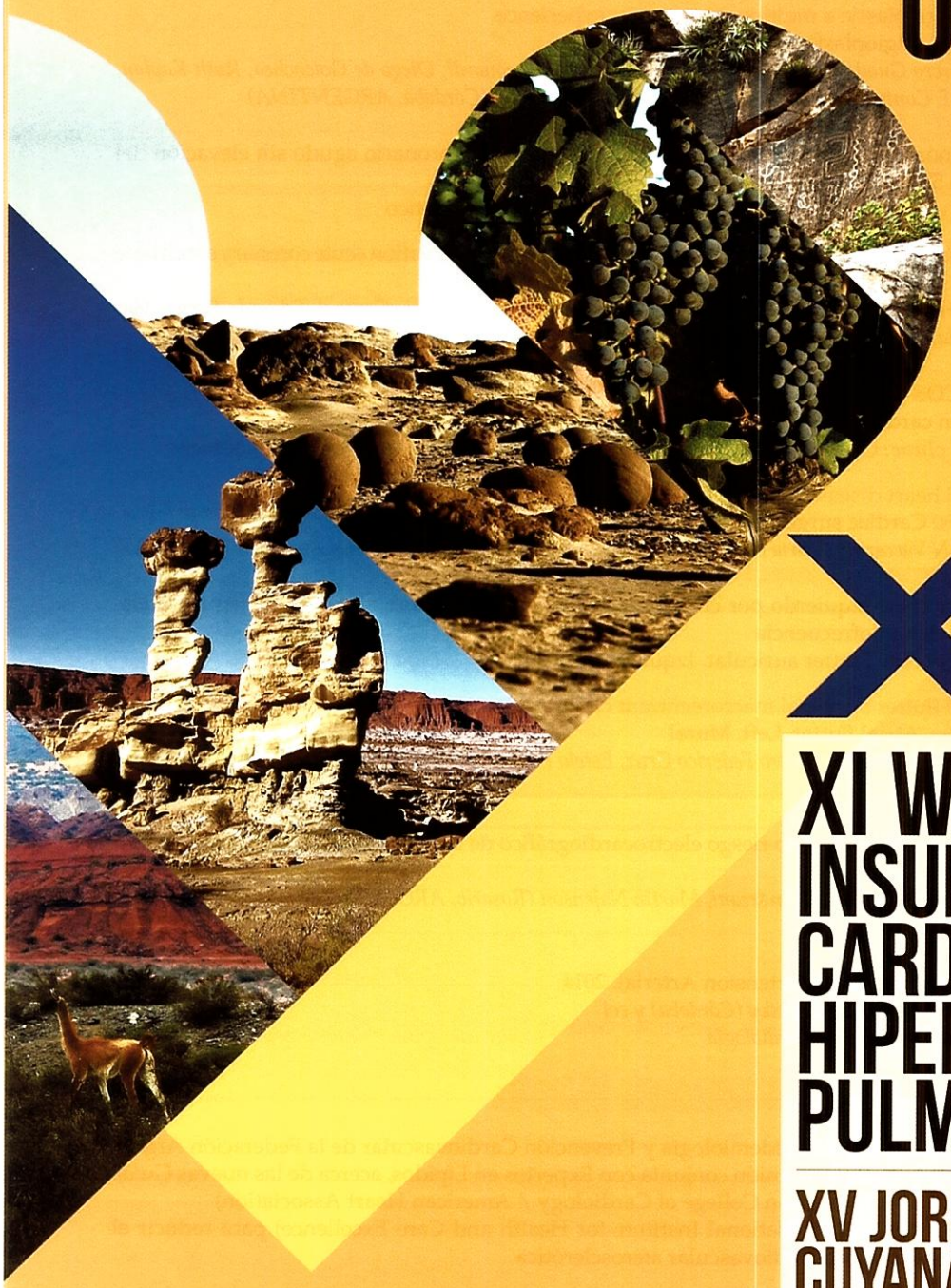
112-113 Foro de Expertos en Hipertension Arterial. 2014
Coordinador: Mario Benderrsky (Córdoba) y col
Federación Argentina de Cardiología

ARTÍCULO ESPECIAL

114-124 Posición del Comité de Epidemiología y Prevención Cardiovascular de la Federación Argentina de Cardiología en reunión conjunta con Expertos en Lípidos, acerca de las nuevas Guías ACC/AHA 2013, (American College of Cardiology / American Heart Association) y las Guías NICE 2014 (National Institute for Health and Care Excellence) para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Coordinadores: Mildren del Sueldo (Villa María,Córdoba), Alberto Lorenzatti (Córdoba)
Grupo de Trabajo: Gustavo Alcalá (San Juan), Pablo Corral (Mar del Plata, Buenos Aires) Carlos Cuneo (Salta), José Francisco de Rosa (Tucumán), Alfredo Lozada (Ciudad Autónona de Buenos Aires), Juan Carlos Rivas (Rosario). Federación Argentina de Cardiología

SAN JUAN
1•2•3
OCTUBRE
2015



XI WEEKEND INSUFICIENCIA CARDIACA E HIPERTENSIÓN PULMONAR

XV JORNADAS CUYANAS DE CARDIOLOGÍA

Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar

Sociedad de Cardiología de San Juan

SOCIEDADES DE CARDIOLOGÍA DE CUYO

WWW.FACSANJUAN.COM.AR



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 5 10 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 2 comprimidos diarios
Trimetazidina 35 mg

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

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(2): 64-65

Editorial

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

Angioplastia Carotídea: Experiencia de un centro polivalente

Carotid Angioplasty: Experience of a multipurpose center

Alfredo D'Ortencio

Instituto de Angel H. Roffo. Facultad de Medicina. UBA. Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 1 de junio de 2015
Aceptado el 12 de junio de 2015
Online el 30 de junio de 2015
www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Angioplastia Carotídea
Alto riesgo vascular
Accidente cerebrovascular
Estenosis Carotídea

Keywords:
Carotid angioplasty
High vascular risk
Embolic cerebrovascular attack
Carotid stenosis

El Accidente Cerebro Vascular (ACV) es una enfermedad grave, costosa e invalidante, que puede prevenirse si se hace un diagnóstico precoz.

Una de las etiologías probables del ACV es la embólica, con origen en una placa arterioesclerótica complicada en carótida interna, en el cayado aórtico o como complicación de una fibrilación auricular. Del 10 al 20% de los ACV isquémicos se deben a placas en teritorio de la carótida interna.

Los clínicos y cardiólogos hemos aprendido que el exámen del cuello con la auscultación carotídea se debe relizar en todos los pacientes junto a la auscultación cardíaca y abdominal. El eco Doppler vascular confirma el diagnóstico, y evalúa severidad y composición de las placas. La angiografía además aporta información sobre el estado de la circulación cerebral.

Ferrero Guadagnoli y col diseñaron un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, a mi entender de suma utilidad, para evaluar sus resultados y experiencia a la luz de los conocimientos actuales y compararlos con centros no polivalentes, es decir altamente especializados[1].

René Favaloro padre del by-pass coronario solía decir que cualquier técnica que se desarrolle en medicina, para ser de utilidad debe ser reproducida por otros médicos con resultados equiparables. Alberto Agrest maestro de la medicina interna, insistía en que los tratamientos deben llegar a la mayoría de los enfermos, sin extravagancias y con bajo costo. Es decir que los objetivos buscados por los autores de la experiencia publicada en este número de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología, están en concordancia con los principios planteados por los Doctores Favaloro y Agrest.

La prevención de eventos cerebrovasculares por placas ateromatosas complicadas requiere de revascularización, ya sea con Angioplastia Carotídea con Stent (ACS) o con Endarterectomía Carotídea (EC).

El trabajo randomizado mas grande que comparó ACS con EC es el **CREST** (*Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial*), el cual concluyó que los resultados de ambas técnicas son similares, con mayor tasa de infarto agudo de miocardio (IM) en los pacientes sometidos a EC, y mayor riego de ACV en el grupo de ACS[2].

Almekhlafi y col compararon, en el sistema de salud canadiense, la ACS con EC, y concluyeron que la ACS se asoció con mayores costos y menor utilidad al compararlo con la endarterectomia caroridea en sujetos sintomáticos con estenosis carotídea, y que la ACS tiene mejor relación costo / beneficio en los pacientes sintomáticos con alto riesgo quirúrgico[3].

Se consideran de alto riesgo a pacientes con insuficiencia cardíaca, >75 años, severo deterioro de la función del

Autor para correspondencia: **Dr. Alfredo D'Ortencio.** Instituto de Angel H. Roffo. Facultad de Medicina. UBA. Viamonte 2008 (1056) Buenos Aires, Argentina. *e-mail:* adortencio@gmail.com

Ventrículo Izquierdo (FSVI), infarto reciente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), inmovilidad del cuello, irradiación previa del cuello, lesiones inaccesibles, traqueostomía, cirugía previa del cuello.

Véase el artículo original publicado en páginas 95-99

Como lo señalan los autores la tasa de complicaciones del la ACS debe ser igual o menor a la de la EC para ser una alternativa terapéutica con más amplia indicación. Las tasas de complicaciones en la experiencia de los autores fueron bajas y comparables al estudio CREST y a la de las guias de AHA / ASA.

Los autores tambien muestran lo clave que es la correcta selección de los pacientes, establecer el riesgo, determinar si son asintomáticos o sintomáticos, evaluar severidad y complejidad de la lesión, elección del stent, la realización de un angiografía cerebral para evaluar la circulación cerebral, la cuidadosa selección del momento de la dilatación con manejo de la bradicardia y el uso de sistemas de protección distal, hechos todos que contribuyeron a los buenos resultados obtenidos.

El entrenamiento apropiado y el adecuado criterio del equipo médico compensan el menor volumen de pacientes existente en centros polivalentes, logrando hacer comparables los resultados de los centros polivalentes con los de los centrosespecializados.

Como conclusión final me gustaría mencionar que mi práctica privada se desarrolla también en un centro polivalente, con menor volumen de pacientes, y es a través de esa experiencia que me permito compartir con sumo agrado las criteriosas conclusiones de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrero Guadagnoli A, Liberti AV, Leonardi CR, et al. Angioplastia carotídea: Experiencia de un centro polivalente. Rev Fed Arg Cardiol **2015**; 44 (2): 95-99.
2. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl J Med **2010**; 363 (1): 11-23.
3. Almekhlafi MA, Hill MD, Wiebe S, et al. When is carotid angioplasty and stenting the cost-effective alternative for revascularization of syntomatic carotid stenosis? A Canadian health system perspective. AJNR Am J Neuroradiol **2014**; 35 (2): 327-32.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(2): 66-67

Editorial

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

Uso de predictores de riesgo en cirugía cardíaca

Risk predictors in cardiac surgery

Víctor Proto

Centro Modelo de Cardiología. Tucumán, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 20 de mayo de 2015
Aceptado el 29 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:
Predictores de riesgo
Cirugía cardíaca
Sistemas de puntuación

Keywords:
Risk predictors
Cardiac surgery
Score risk

La cirugía cardíaca sea probablemente la terapéutica más evaluada, sin duda es así en la patología cardiovascular. Se han desarrollado varios sistemas para evaluar el riesgo de los pacientes que se van a someter a una cirugía del corazón. Los sistemas de puntuación Parsonnet[1], Euroscore[2], STS[3], ACEF[4], y otros mas empleados en algunos países, se pueden aplicar en forma individual a cada paciente que será intervenido quirúrgicamente, a un grupo específico de patología, o a centros quirúrgicos.

En general estos sistemas recogen un número limitado de datos, siendo algunos más complejos que otros. Euroscore por ejemplo al validar el sistema de puntuación tomó en consideración 17 factores de riesgo, los de mayor peso, 9 factores relacionados con los pacientes, 4 derivados del estado cardiaco preoperatorio, y 4 dependían del momento y la característica de la intervencion quirurgica[2].

Cuando se pretende predecir el riesgo de un tratamiento, en determinado paciente, cuantos más datos se acumulen del mismo más ajustada será la valoración del riesgo.

Es esta la razón por lo cual Euroscore, STS entre otros, son ejemplo de modelos de riesgo útiles para evaluar los resultados de un procedimiento o de un grupo quirúrgico. El hecho es que si al valorar poblaciones comparables, de haber una diferencia significativa en los resultados obtenidos, probablemente sea por diferencia en la calidad asistencial.

Ahora, todos estos modelos se desarrollaron en países con estándares altos de equipamiento y asistencia, gracias a políticas de salud y económicas, que así lo permiten.

Surge entonces que cuando existe una diferencia importante en la posibilidad de equipar y proveer con la última tecnología a distintos grupos terapéuticos, esto puede afectar la calidad asistencial, evaluada por estos modelos.

Cuando se evalúa la mortalidad de un procedimiento, en un grupo de pacientes de alto riesgo, es probable que en ocasiones durante el tratamiento quirúrgico se haya requerido de equipos de asistencia circulatoria mecánica de alta complejidad, por ejemplo corazones artificiales extracorpóreos. Con esta complejidad se puede lograr reducir la mortalidad de grupos de pacientes, complejidad que no está al alcance de grupos quirúrgicos de regiones con menores recursos.

En general la capacitación de los profesionales se halla estandarizada por distintos caminos de formación, con evaluaciones a cargo de sociedades científicas, que los certifican. También los centros deben cumplir con normas de procedimiento y equipamiento, que las dependencias sanitarias gubernamentales exigen para su habilitación. Una pregunta interesante es cuanto pueden exigir?.

En Argentina, donde las distancias y las realidades económicas regionales son tan disímiles ¿cómo estandarizar entonces, con equidad, con niveles mas exigentes de cumplimiento, para equiparar la utilidad de estos sistemas de puntuación de riesgo en los distintos centros, unos con mayor capacidad económica con otros del interior alejados de los grandes capitales?.

Si la intención es evaluar el riesgo de un procedimiento quirúrgico en un paciente dado, para tomar decisiones sobre el mismo, cada centro elegirá el score que considere mejor aplicar, para la realidad propia de cada centro.

Existen predictores de riesgo para determinados procedimientos a los que se les ha otorgado la validación pertinen-

Autor para correspondencia: **Dr. Víctor Proto.** Centro Modelo de Cardiología. Tucumán, Argentina. Laprida 546 (4000) S. M. de Tucumán, Argentina. *e-mail:* victorluisproto@gmail.com

te, para por ejemplo evaluar el implante percutáneo de la válvula aórtica (TAVI) con los sistemas de puntuación Euroscore y ACEF.

Cuanto más datos obtenga un sistema de puntuación, mayor será su complejidad, y tanto mas ajustada será su valoración de riesgo. Si el caso es evaluar calidad asistencial, hasta tanto no se consiga un sistema de puntuación que considere distintas variables prestacionales, no será factible aproximar los resultados a la realidad del lugar y de ellos a los ideales.

Poder aplicar sistemas validados de puntuación simples, con propiedades para predecir riesgo, como es el caso del score ACEF en otras regiones, es siempre de interés, actualidad y utilidad, con importante impacto en salud pública.

Véase el artículo original publicado en páginas 88-94

El trabajo que se presenta en esta número de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología, titulado: "Utilidad de la escala ACEF para predecir la aparición de complicaciones postoperatorias en la cirugía de revascularización miocárdica" de los Doctores Vladimir Rodríguez Rodríguez y col[5], del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, Universidad Médica de La Habana, CUBA es una muestra de como validar un sistema predictor de riesgo preoperatorio, en el propio centro de cirugía cardiovascular del cual forman parte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gabrielle F, Roques F, Michel P, et al. Is the Parsonnet's score a good predictive score of mortality in adult cardiac surgery: assessment by a French multicentre study. Eur J Cardiothorac Surg **1997**; 11 (3): 406-14.
2. Nashef SA, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). Eur J Cardiothorac Surg **1999**; 16: 9-13.
3. Puskas JD, Kilgo PD, Thourani VH, et al. The society of thoracic surgeons 30-day predicted risk of mortality score also predicts long-term survival. Ann Thorac Surg **2012**; 93 (1): 26-33.
4. Ranucci M, Guarracino F, Castelvecchio S, et al. Surgical and transcatheter aortic valves procedures. The limits of risk scores. Interact Cardiovasc Thorac Surg **2010**; 11 (2): 138-141.
5. Rodríguez Rodríguez V, Pérez K A, San Román García E, et al. 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): 88-94

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(2): 68-72

Artículo de Opinión

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

Los nuevos anticoagulantes orales de acción directa. Una oportunidad y un desafío

The new oral anticoagulants with direct action. An opportunity and a challenge

Raúl Altman[1], Claudio Daniel González[2]

[1] *Centro de Trombosis de Buenos Aires, Cátedra de Magister en Trombosis, Facultad de Medicina de Tucumán.*

[2] *Departamento de Farmacología. Escuela de Medicina, Universidad de Buenos Aires.*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 17 de febrero de 2015
Aceptado el 5 de marzo de 2015
Online el 30 de junio de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Nuevos anticoagulantes orales (NOACs)
NACOs de acción directa
Monitoreo de los NACOS
Control de laboratorio

Keywords:
New oral anticoagulants (NOACs)
NOACs with direct action
Monitoring for NOACs
Laboratory assessment

OPORTUNIDAD

La aparición de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (antitrombina: Dabigatran [Pradaxa®], anti Factor X activado: Rivaroxaban [Xarelto®], Apixaban [Eliquis®] Edoxaban [Lixina®]) han traído, a no dudarlo, cierto optimismo en la clase médica y también ciertas dudas. El optimismo fue el derivado de la aseveración de la industria farmacéutica que no era necesario controles de su efecto anticoagulante, salvo en algunas ocasiones (**Tabla 1**) (que no son pocas) y de su potencial menor riesgo de hemorragias cerebrales.

TABLA 1.
Situaciones donde el control de los NACO resultaría necesario.

◦ Hemorragias agudas.
◦ Previo a cirugias o a maniobras invasivas.
◦ Posibilidad de sobredosis o de niveles sub-terapéuticos.
◦ Insuficiencia renal moderada o severa.
◦ Severa insuficiencia hepatica según la metabolización del NACO.
◦ Interaccion de drogas.
◦ Valorar la adhesion al tratamiento.
◦ Pacientes de edad avanzada.
◦ Obesos o muy delgados.

DESAFÍO

Las dudas se refieren si realmente eran mejores que el uso de heparina de bajo peso molecular en la prevención y tratamiento del TEV en pacientes sometidos a cirugía ortopédica y superior en la prevención de tromboembolismo en los pacientes con fibrilación auricular. De hecho el dabigatran y el edoxaban aprobado para el TEV deben iniciarse luego de un periodo con heparina de bajo peso molecular, una situación poco clara si tenemos en cuenta que el efecto pico de estos nuevos anticoagulantes se obtiene entre 2 y 3 horas de su administración oral. Y referido a la fibrilación auricular, los NACOs cumplen con el criterio de no inferioridad pero no son claramente superiores a los dicumarinicos. Pero, además, el beneficio de una medicación antitrombótica no solo debe medirse por su efecto de prevención del tromboembolismo arterial o venoso sino que, por otra parte, no incremente las complicaciones hemorrágicas. El meta análisis de 16 estudios que incluyeron 38,747 pacientes comparando los NACOs con enoxaparina, el riesgo relativo de hemorragias clínicamente relevantes fue mayor con rivaroxaban (1,25, 1,05-1,49), similar con dabigatran (1,12; 0,94-1,35), y menor con el apixaban (0,82; 0,69-0,98) y los autores concluyen que la mayor eficacia de los NACOs esta generalmente asociada con una mayor tendencia hemorrágica y que entre ellos no difieren significativamente en eficacia y seguridad[1,2].

Autor para correspondencia: **Dr. Raúl Altman.** Centro de Trombosis de Buenos Aires. Viamonte 2008. (1056) Buenos Aires, Argentina.
e-mail: draltman@arnet.com.ar

En espera de respuesta

Otro punto controversial es la falta de un antídoto especifico que permita revertir su efecto anticoagulante ante la aparición de una hemorragia aguda severa y ello dificultaría el uso de los NACOs Si bien no están aun disponibles en el mercado farmacéutico, hay antídotos ya estudiados en fase 2 y aun en fase 3, que permitirán inhibir el efecto de los NACOs en caso de hemorragias agudas o previo a cirugías o a maniobras invasivas[3]. Aprobados los antídotos, la pregunta que surgirá en Argentina y en muchos países es si se contaría con la disponibilidad de esta medicación en cada centro asistencial y el costo de los mismos un factor no despreciable para el uso de los NACOs. No obstante, la corta vida media de los NACOs probablemente hagan innecesaria en la mayoría de los casos de cirugía programada, la utilización de inhibidores específicos, y solo serian imprescindibles ante las eventualidad de una urgencia hemorrágica. Contrariamente a lo que sucede con los dicumarínicos que inhiben la formación de los factores K dependientes, con el rivaroxaban, el apixaban y el edoxaban, se neutraliza el efecto anticoagulante del Factor Xa por lo cual, cuando un antídoto se combina con la droga presente en el plasma, el Factor X se encontrara inmediatamente disponible para participar normalmente en el mecanismo de coagulación y normalizar la hemostasia. Pero, sostenemos, que cualesquier droga que modifique la coagulación de la sangre debe ser controlada para evitar excesos (posibilidad de hemorragias) o defectos terapéuticos (posibilidad de tromboembolismo). Ello solo sería posible con una prueba coagulométrica que permita asegurar falta de actividad anticoagulante cuando suspendemos la medicación o cuando, en el futuro, administremos un antídoto adecuado. Se ha planteado el control, en los casos necesarios, con el dosaje del cromogénico de anti-Factor X activado[4]. Aparte de tratarse de una prueba no sencilla de realizar en un laboratorio no especializado y de llevar cierto tiempo para el dosaje no útil en caso de emergencia, este método mide la concentración de las drogas en el plasma y no la intensidad de su actividad anticoagulante por lo que una concentración alta o baja de los NACOs en plasma no necesariamente indican un riesgo aumentado de hemorragia o de tromboembolismo[5] como podría determinarlo un método coagulométrico Esta correlación fue estudiada por nosotros en plasma de pacientes en tratamiento con Rivaroxaban (**Tabla 2**).

TABLA 2.

Correlación entre una prueba coagulométrica y el dosaje de antiFactor Xa cromagenica con curva de referencia con rivaroxaban.

• Efecto Valle (24 horas)	R-C
• aFXa Rivaroxaban	0,6881
	P=0,0001
• Efecto en el Pico (2 horas)	
• aFXa Rivaroxaban	0,3908
	P=0-033

Las muestras se obtuvieron en el pico de actividad (2 horas luego de la ingestión de la droga) y a las 24 horas, inmediatamente previa a la nueva dosis (actividad valle). La relación (ratio) entre el valor del plasma en estudio y una mezcla de plasma normales (ratio=plasma paciente / plasma normal, R-C) utilizando una prueba coagulométrica[6] (RVVconfirm®) y el dosaje del anti-Factor X activado medido con un método cromogénico con una curva de referencia obtenida con diferentes concentraciones de rivaroxaban, mostró una correlación pobre en el tiempo pico a las 2 horas (0,3908, p=0,033) y una correlación moderada en el tiempo valle a las 24 horas (0,6881, p=0,001).

Estos resultados resultan coincidentes con lo referido en la literatura en relación con las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban (y otros NACOs) cuando se medican con diferentes dosis de las drogas (**Tabla 3**). Teniendo en cuenta las marcadas variaciones tanto en el nivel pico como en el nivel valle (**Tabla 3**) debemos asumir que, sin control de su actividad anticoagulante, una proporción importante de los pacientes pueden estar expuesto a dosis anti-Factor X activado insuficientes o excesivas y ello puede determinar falta de protección embólica o posibilidad de hemorragias[7,8].

TABLA 3.

Niveles de los diferentes NACOs en el pico de actividad (alrededor de 2 hs de la ingestión del fármaco) o en el valle (alrededor de 24 hs o de 12 hs según la ingesta se haga c/ 24 o c/ 12 hs.[8].

Drogas y Dosis		Pico (ng/ml)	Valle (ng/ml)
Dabigatran	150 mg 2 x día	64-443	31-225
220 mg 1 x día		62-447	10-96
Rivaroxaban	10 mg 1 x día	91-195	1-38
20 mg 1 x día		160-360	4-96
Apixaban	2,5 mg 2 x día	36-100	20-94
10 mg 2 x día		122-412	30-412
Edoxaban	10 mg 1 x día	222-284	9-58
30 mg 1 x día		376-412	130-174
60 mg 1 x día		388-444	268-336

Para evaluar el método coagulométrico usando Russel's viper venom-confirm® realizamos 158 determinaciones en 56 pacientes considerando como líneas de corte para tendencia hemorrágica R-C de 4.5 y para riesgo trombótico R-C de 1,65. Diez determinaciones (6,3%) estuvieron por encima del nivel potencial de hemorragia y 66 determinaciones (42%) estuvieron por debajo de nivel teórico de prevención (R-C 1,31±0,18, 1,35), niveles cifras que se acer-

TABLA 4.

Correlaciones entre Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de tromboplastina parcial activado (R-CC). Tiempo de trombina (R-TT). Tiempo de veneno de serpiente Russel, (R-RVV), tiempo de veneno Russel+cefalina (R-confirm).

Correlación lineal (Pearson) a las 2 horas (Pico de actividad).

		R-TP 2	R-CC 2	r-TT 2	R-RVV 2	R-Confirm 2
R-TP 2	Correlación	1	0,249**	0,153	0,556**	0,715**
	Sig. (2-tailed)		0,002	0,066	0,000	0,000
	N	148	147	145	147	148
R-CC 2	Correlación	0,249**	1	0,045	0,302**	0,356**
	Sig. (2-tailed)	0,002		0,592	0,000	0,000
	N	147	148	145	146	148
r-TT 2	Correlación	0,153	0,045	1	0,190*	0,210*
	Sig. (2-tailed)	0,066	0,592		0,023	0,011
	N	145	145	146	144	146
R-RVV 2	Correlación	0,556**	0,302**	0,190*	1	0,711**
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,023		0,000
	N	147	146	144	148	148
R-Confirm 2	Correlación	0,715**	0,356**	0,210*	0,711**	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,011	0,000	
	N	148	148	146	148	150

** La correlación es significante al nivel de 0,01 (2-tailed).

*. Correlación es significante a nivel 0,05 (2-tailed).

Correlación de Spearman (no paramétrica) a las 2 horas (pico de actividad).

			R-TP 2	R-CC 2	r-TT 2	R-RVV 2	R-Confirm 2
Spearman's rho	R-TP 2	Coeficiente de Correlación	1,000	0,264**	0,145	0,552**	0,676**
		Sig. (2-tailed)	.	0,001	0,082	0,000	0,000
		N	148	147	145	147	148
	R-CC 2	Coeficiente de Correlación	0,264**	1,000	0,035	0,294**	0,342**
		Sig. (2-tailed)	0,001	.	0,676	0,000	0,000
		N	147	148	145	146	148
	r-TT 2	Coeficiente de Correlación	0,145	0,035	1,000	0,227**	0,277**
		Sig. (2-tailed)	0,082	0,676	.	0,006	0,001
		N	145	145	146	144	146
	R-RVV 2	Coeficiente de Correlación	0,552**	0,294**	0,227**	1,000	0,704**
		Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,006	.	0,000
		N	147	146	144	148	148
	R-Confirm 2	Coeficiente de Correlación	0,676**	0,342**	0,277**	0,704**	1,000
		Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,001	0,000	.
		N	148	148	146	148	150

Correlación lineal (Pearson) a las 24 horas (Valle de actividad).

		RTP 24	R-CC 24	r-TT 24	R-RVV 24	R-Confirm 24
RTP 24	Correlación	1	0,146	0,105	0,527**	0,648**
	Sig. (2-tailed)		0,076	0,204	0,000	0,000
	N	149	149	147	146	149
R-CC 24	Correlación	0,146	1	0,112	0,036	0,109
	Sig. (2-tailed)	0,076		0,178	0,668	0,186
	N	149	149	147	146	149
R-TT 24	Correlación	0,105	0,112	1	0,084	0,144
	Sig. (2-tailed)	0,204	0,178		0,315	0,081
	N	147	147	147	144	147
R-RVV 24	Correlación	0,527**	0,036	0,084	1	0,781**
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,668	0,315		0,000
	N	146	146	144	147	147
R-Confirm 24	Correlación	0,648**	0,109	0,144	0,781**	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,186	0,081	0,000	
	N	149	149	147	147	150

**. Correlación es significativa a nivel 0,01 (2-tailed).

Correlación de Spearman (no paramétrica) a las 24 horas (valle de actividad).

			RTP 24	R-CC 24	r-TT 24	R-RVV 24	R-Confirm 24
Spearman's rho	RTP 24	Coeficiente de correlación	1,000	0,063	0,118	0,385**	0,491**
		Sig. (2-tailed)	.	0,447	0,155	0,000	0,000
		N	149	149	147	146	149
	R-CC 24	Coeficiente de correlación	0,063	1,000	0,118	-0,061	0,020
		Sig. (2-tailed)	0,447	.	0,154	0,467	0,807
		N	149	149	147	146	149
	r-TT 24	Coeficiente de correlación	0,118	0,118	1,000	,071	0,173*
		Sig. (2-tailed)	0,155	0,154	.	0,398	0,036
		N	147	147	147	144	147
	R-RVV 24	Coeficiente de correlación	0,385**	-0,061	0,071	1,000	0,695**
		Sig. (2-tailed)	0,000	0,467	0,398	.	0,000
		N	146	146	144	147	147
	R- Confirm 24	Correlación Coeficiente	0,491**	0,020	0,173*	0,695**	1,000
		Sig. (2-tailed)	0,000	0,807	0,036	0,000	.
		N	149	149	147	147	150

** La correlación es significativa a nivel de 0,01 (2-tailed). *. Correlación es significativa a nivel 0,05 (2-tailed). R-TP Tiempo de Protrombina; R-CC Tiempo de tromboplastina parcial activado; R-TT Tiempo de trombina; R-RVV Tiempo de veneno de víbora Russel; R-Confirm RVVconfirm®. 2 Significa tiempo pico (máxima actividad) 24 significa tiempo valle (mínima actividad).

TABLA 5.
Sensibilidad de los NACOs en las pruebas de coagulación más habituales.

	Tiempo de protrombina	Tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT, KPTT)	Tiempo de trombina	Tiempo de Veneno Russel +Cefalina*	Dosaje cromogénico de anti- FX activado
Heparina	Poco sensible	Sensible	Muy sensible	No sensible	Muy sensible
Dicumarínicos	Muy sensible	Poco sensible	No sensible	Sensible	Poco sensible
Dabigatran	Poco sensible	Moderadamente sensible	Muy sensible	Sensible	No sensible
Rivaroxaban (y tal vez los otros anti-FXa)	Sensible	Poco sensible	No sensible	Muy sensible	Muy sensible

can a las pruebas que están dentro de límites terapéuticos cuando se utilizan los dicumarínicos (INR, RIN 2,0-3,0): Entre el 34%-43% de los pacientes que toman warfarin no están dentro del rango terapéutico[9]. Las pruebas del laboratorio de hemostasia, salvo el tiempo de protrombina que es dependiente de la tromboplastina que se utilice, no correlacionan adecuadamente con la prueba coagulométrica utilizando el RVV-confirm®. En las **Tablas 4** mostramos las correlaciones de las pruebas de laboratorio de coagulación y el RVV-confirm.

Una prueba coagulométrica adecuada podría darnos una idea de falta de actividad anticoagulante y en ese aspecto sostenemos que la prueba de veneno de serpiente Russel con cefalina (llamada habitualmente RVV-confirm®) mostró, en nuestras manos, que podría ser un dato útil para indicar falta de actividad del rivaroxaban y, tal vez, también la de los otros anticoagulantes que inhiben el FXa. Un R-C normal indicaría, frente a la suspensión de la droga, falta de actividad anti-Factor X. El tiempo de trombina es una prueba muy sensible frente al Dabigatran y su normalización indicaría con seguridad la falta de actividad antitrombínica del dabigatran[10].

Por el momento la conclusión es que no hay aun una prueba aceptada unánimemente para el control de los pacientes con NACO como tampoco están definidos los puntos de corte potenciales de eficacia-seguridad (trombosis/hemorragias) Una prueba de fácil acceso y rápida permitiría también valorar un adecuado efecto sobre la coagulación, ya que si bien la dosis única diaria permite una mayor adherencia al tratamiento, no hay seguridad que mantenga en todos los pacientes un efecto adecuado de anticoagulación y la falta de inhibición podría condicionar un lapso protrombótico en las horas previas a la nueva dosis como indicamos más arriba con el rivaroxaban[11].

De la literatura y de nuestros propios resultados hemos deducido el valor de las pruebas que se realizan habitualmente en un laboratorio de coagulación y que mostramos en la **Tabla 5** donde se compara dabigatran y rivaroxaban (y tal vez apixaban y edoxaban), los dicumarínicos y la heparina regular no fraccionada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. BMJ **2012**; 344: e3675
2. Altman R. New oral anticoagulants: Are coagulation units still required? Thromb J **2014**, 12: 3.
3. Vanden Daelen S, Peetermans M, Vanassche T, Verhamme P, Vandermeulen E. Monitoring and reversal strategies for new oral anticoagulants. Expert Rev Cardiovasc Ther. **2015**; 13: 95-103.
4. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Guinet C, Gourmelin Y, Le Flem L, Rohde G, Martinoli JL. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. Thromb Haemost. **2012**; 107: 379-87.
5. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Le Flem L, Guinet C, Gourmelin Y, Rohde G, Martinoli JL. Laboratory assessment of rivaroxaban: a review. Thromb J **2013**, 11: 11.
6. Altman R, Gonzalez CD. Simple and rapid assay for effect of the new oral anticoagulant (NOAC) rivaroxaban: preliminary results support further tests with all NOACs. Thromb J **2014**; 12: 7.
7. ten Cate H. New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now ! Thromb J **2013**; 11: 8.
8. Lippi G, Favaloro EJ. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? Clin Chem Lab Med **2014**; Sep 22. doi: 10.1515/cclm-2014-0767.
9. Rodriguez RA, Carrier M. Wells PS, Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? J Thrombos Haemost **2013**; 11: 390-4.
10. Hapgood G, Butler J, Malan E, Chunilal S, Tran H.The effect of dabigatran on the activated partial thromboplastin time and thrombin time as determined by the Hemoclot thrombin inhibitor assay in patient plasma samples., Thromb Haemost. **2013**; 110: 308-15.
11. Mueck W, Schwers S, Stampfuss J. Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring. Thromb J **2013**; 11: 10.

Artículo de Revisión

Ecoembriología de las anomalías del arco aórtico en el feto

Embryology and fetal sonographic diagnosis of aortic arch anomalies

Carlos García Guevara, Mayder Martínez Lopez, Jakeline Arencibia Faife, Juan Pablo Arguello, Carlos Pastore, Andrés Savio Benavides

Cardiocentro Pediátrico William Soler. La Habana. Cuba.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 9 de enero de 2015
Aceptado después de revisión el 17 de enero de 2015
Online el 30 de junio de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Anillos vasculares
Ecocardiografía fetal
Diagnóstico prenatal
Cardiopatías congénitas

Keywords:
Vascular rings
Fetal echocardiography
Prenatal diagnosis
Congenital heart conditions

RESÚMEN

Bajo el término de anomalías del arco aórtico se incluyen un grupo de anomalías congénitas de la posición y/o ramificación del arco aórtico. Algunas de estas anomalías son simplemente posicionales y, por tanto asintomáticas, en otras puede formarse un anillo vascular que atrapa tanto la tráquea como el esófago. En los últimos años la generalización de la imagen de los tres vasos extendida ha permitido comprobar por una parte que estas anomalías son más frecuentes de lo que inicialmente podíamos pensar y en segundo lugar que en la mayoría de los casos se presentan de forma aislada, es decir en fetos por lo demás completamente normales, motivo que nos ha llevado a realizar la presente revisión.

Embryology and fetal sonographic diagnosis of aortic arch anomalies.

ABSTRACT

Among the different anomalies of the aortic arch, it is possible to find some that are congenital, affecting the position and/or the branching pattern of the aortic arch. Some of these will simply be different in position and present no symptoms. However, some others can form a vascular ring in which the trachea and esophagus are completely encircled by the aortic arch and its branches. In recent years, the availability and the advancement of technology regarding imaging of the three extended vessels have enabled to prove that: first, these types of anomalies are more frequent than expected; and second, that they most commonly present isolated, i.e. in what would look like a normal fetus otherwise. This is the reason why it is important to keep on working on the study of their origin, behavior and consequences.

INTRODUCCIÓN

Bajo el término de anomalías del arco aórtico se incluyen un grupo de anomalías congénitas de la posición y/o ramificación del arco aórtico. Algunas de estas anomalías son simplemente posicionales y, por tanto asintomáticas, en otras puede formarse un anillo vascular que atrapa tanto la tráquea como el esófago[1].

Estas anomalías pueden acompañar a cardiopatías estructurales y/o asociarse a determinadas alteraciones cromosómicas, concretamente a la microdelección 22q11 y a la trisomia 21[2-3].

En los últimos años la generalización de la imagen de los tres vasos ha permitido comprobar por una parte que estas anomalías son más frecuentes de lo que inicialmente podíamos pensar y en segundo lugar que en la mayoría de los casos se presentan de forma aislada, es decir en fetos por lo demás completamente normales, motivo que nos ha llevado a realizar la presente revisión.

DESARROLLO

En el modelo de desarrollo vascular embrionario, la aorta ventral y la dorsal están comunicadas por seis pares de arcos aórticos. Habitualmente, los arcos 2do y 5to regresan, el primero da lugar a las arterias carótidas externa y a las arterias maxilares, del tercero se originan las arterias carótidas comunes y la porción proximal de las carótidas internas y de la porción proximal del 6to surgen las arterias pulmonares y de la porción distal o dorsal izquierda el ductus ar-

Autor para correspondencia: **Dr. Carlos Garcia Guevara.** Avenida 100 y Perla Altahabana, Ciudad de La Habana. Cuba.
e-mail: carlos.guevara @infomed.sld.cu

terioso (DA). Finalmente, de la porción izquierda del 4to arco aórtico se origina el arco aórtico (AAo) que comunica definitivamente la aorta ventral con la dorsal y de la porción proximal derecha del 4to arco nace la arteria subclavia derecha. La ramificación normal del AAo comienza con la arteria innominada derecha o tronco braquiocefálico que a su vez dará lugar a la carótida común derecha y a la subclavia derecha, continua con la carótida izquierda y finaliza con la subclavia izquierda. El DA comunica el tronco pulmonar o su rama izquierda con la aorta, distal a la arteria subclavia Izquierda[4-5].

El desarrollo inapropiado de todo este proceso da lugar a las diferentes anomalías del AAo. No son bien conocidos los factores responsables de este desarrollo anómalo, habiéndose propuesto hipótesis hemodinámicas y también factores genéticos dado el papel que pueden desempeñar las células de la cresta neural en el adecuado desarrollo del AAo. La hipótesis hemodinámica establece que las condiciones hidrodinámicas del embrión humano favorecen que el flujo de salida del ventrículo derecho se dirija hacia la aorta descendente vía DA izquierdo y de ahí el habitual predominio del AAo izquierdo. Cualquier alteración que condicione una disminución del flujo pulmonar puede alterar este predominio izquierdo del AAo y resultar un AAo derecho o un doble arco. Por ello es frecuente observar alteraciones del arco en pacientes con Tetralogía de Fallot, Atresia Pulmonar o Tronco Arterioso y no lo es en pacientes con interrupción del Aao[4-6].

La base genética de la anomalía del AAo se fundamenta en que con frecuencia se diagnostica una microdelección 22q11 en estos pacientes. Esta microdelección puede alterar la migración de las células de la cresta neural y ello alterar el normal desarrollo cardiovascular. Sin embargo no se conoce bien el mecanismo por el que puede generarse una anomalías del arco en estos pacientes, de hecho, la mayoría de los pacientes con anomalías del AAo no tienen la microdelección y viceversa la mayoría de la los pacientes con microdelección 22q11 no tienen anomalías del arco[6].

Se han descrito un total de 34 posibilidades distintas de anomalías del AAo en función principalmente de la posición y número de arcos, tipos de ramificación, posición izquierda o derecha de la aorta descendente y localización del DA, aunque 16 de ellas son solo hipotéticas y nunca se han observado desde el punto de vista clínico[6].

Las variedades más comunes son cuatro: AAo derecho con ramificación especular de los troncos supraaórticos, el AAo con subclavia izquierda aberrante y ductos izquierdo, el doble AAo y el AAo izquierdo con subclavia derecha aberrante[5-6].

La descripción anatómica de las anomalías del AAo consiste en determinar: la posición del AAo respecto a la tráquea (izquierda o derecha), la presencia o no de alguna estructura vascular que pase por detrás de la tráquea y la lateralidad del DA (izquierdo o derecho)[7].

En términos anatómicos se define el AAo derecho como aquel que cruza por encima del bronquio derecho, en lugar del bronquio izquierdo que es lo normal. La lateralidad del AAo puede definirse prenatalmente con facilidad en el corte axial del mediastino superior (vista de los 3 vasos – tráquea) visualizando la posición relativa entre la tráquea y el arco[8-12].

La arteria pulmonar, el DA y el AAo transversal se unen a la trayectoria de la aorta descendente frente a la columna vertebral. Una ligera inclinación del transductor permite observar juntos, el AAo transversal y el DA, que forman una "V" en la región posterior del tórax. El brazo izquierdo (largo) de la V lo forma la arteria pulmonar y el DA y el brazo derecho (corto) el AAo, correspondiendo el vértice de la V a la aorta descendente. Por delante de la tráquea se visualiza la vena cava superior derecha[13]. (**Figura 1**).

En un feto normal no debe existir ninguna estructura vascular por detrás de la tráquea. Para la correcta identificación prenatal de las diferentes anomalías del AAo es preciso el concurso simultáneo del modo B y del doppler color.

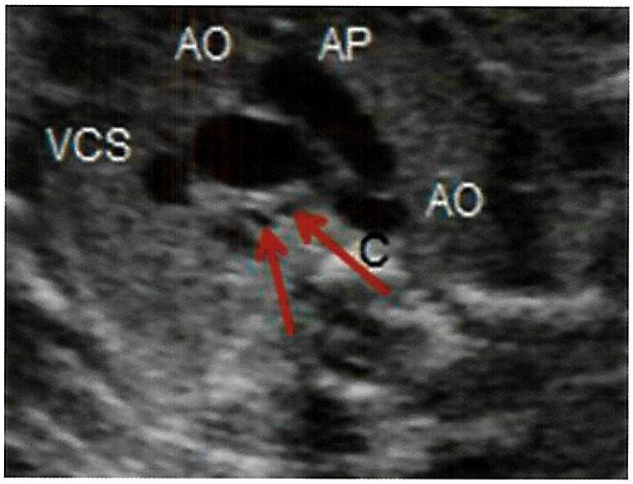


FIGURA 1.

Vista de los tres vasos extendida. La arteria pulmonar, el ductus arterioso y el arco aórtico se unen a la trayectoria de la aorta descendente frente a la columna vertebral. El arco y el ductus arterioso, forman una "V" en la región posterior del tórax. El brazo izquierdo (largo) de la V lo forma la arteria pulmonar y el ductus arterioso y el brazo derecho (corto) el arco aortico, correspondiendo el vértice de la V a la aorta descendente. A la derecha del arco aórtico los bronquios. **VCS**: *vena cava superior derecha*. **AO**: *aorta*. **AP**: *arteria pulmonar*. **C**: *columna vertebral*.

AAo DERECHO

Es la forma más común de anomalía del arco aórtico y se estima que está presente en el 0,1% de la población. Se produce como consecuencia de la involución de la porción izquierda y persistencia de la porción derecha del 4to AAo. En esta anomalía la aorta ascendente se dispone a la derecha de la tráquea, curva por encima del bronquio principal derecho y desciende posteriormente situándose a la izquierda. Los dos subtipos más importantes son[5,6, 14].

AAo derecho con imagen espejo de los troncos supra aórticos

Se produce como consecuencia de la regresión del AAo izquierdo distal al nacimiento de la subclavia izquierda. En esta variedad la arteria innominada izquierda o tronco braquiocefálico izquierdo (que dará a su vez lugar a la carótida común izquierda y a la subclavia izquierda) es el tronco supra aórtico que se origina más proximal a la salida de la aorta, a continuación sale la carótida común derecha y finalmente la subclavia derecha. El DA, situado a la izquierda comunica el tronco pulmonar con la arteria innominada izquierda con lo cual no se genera anillo vascular. Por ello, esta variedad anatómica suele ser asintomática. Sólo en el supuesto caso que el ductos izquierdo comunicara el tronco pulmonar directamente con la parte superior de la aorta descendente se formaría el anillo vascular, pero esto no es común. También es raro que el ductos sea derecho, en cuyo caso comunica la rama derecha de la arteria pulmonar con el arco derecho creándose una situación especular total respecto a lo normal[5,6].

En esta anomalía por lo general el ductos es izquierdo y comunica el tronco pulmonar o su rama izquierda con la arteria subclavia izquierda y por tanto no forma anillo vascular. La aorta ascendente se mantiene a la derecha, no cruzando hacia la izquierda como sucede en condiciones normales, quedando un espacio entre la aorta ascendente y el tronco pulmonar al no producirse la confluencia entre ambas estructuras. Incluso cuando el ductos se sitúa a la derecha su confluencia con el AAo no se produce en el plano horizontal dado que en estas situaciones el ductos queda por debajo del AAo y conecta con la rama pulmonar derecha[1,5,6].

AAo derecho con arteria subclavia izquierda aberrante

Se produce como consecuencia de la regresión del AAo izquierdo distal nacimiento de la carótida común izquierda. Es la variedad más común de la población general. En este tipo nace primero la carótida común izquierda, a continuación la derecha, posteriormente la subclavia derecha y finalmente la arteria subclavia izquierda que nace como último tronco supra aórtico desde un divertículo de la aorta dorsal también llamado divertículo de Kommerell y que es un vestigio de la porción izquierda del 4to AAo. La arteria subclavia izquierda conecta por delante con el DA y posteriormente con la aorta descendente a través del divertículo de Kommerell que se dispone como un segmento vascular retrotraqueal y retroesofágico. El nacimiento y trayecto anómalo de la subclavia izquierda le confiere el término de aberrante, mientras que prenatalmente el flujo en la subclavia izquierda procede del ductus (para mantener el normal shunt desde la arteria pulmonar a la aorta descendente, postnatalmente, tras el cierre del ductus la subclavia izquierda se perfunde desde la aorta descendente. El DA izquierdo por tanto, comunica el tronco pulmonar o la arteria pulmonar izquierda con la arteria subclavia izquierda, quedando a la derecha la aorta ascendente y el arco derecho formándose un anillo vascular que por lo general queda más holgado o amplio que el provocado por el doble AAo por lo que con frecuencia resulta asintomático[7].

Aquí la arteria subclavia izquierda aberrante se origina desde la aorta descendente, cursa retrotraqueal y retroesofagica y comunica con la arteria pulmonar izquierda a través del DA izquierdo. Todas estas estructuras forman un asa vascular en forma de U constituida por el arco derecho y el ductos izquierdo, donde quedan incluidos la tráquea y el esófago. La porción proximal de la aorta de donde se origina la arteria subclavia izquierda es el denominado divertículo de Kommerell y que, en ocasiones, puede tener una dilatación aneurismática[15]. (**Figuras 2** y **3**). No obstante, esto es raro prenatalmente siendo más común su observación posnatalmente, tras el cierre ductal. En la vida fetal el segmento vascular de kommerell tiene un diámetro similar al de la aorta descendente y el ductus y con doppler color debe observarse que la dirección de la sangre en su interior es de ductus a la aorta descendente.

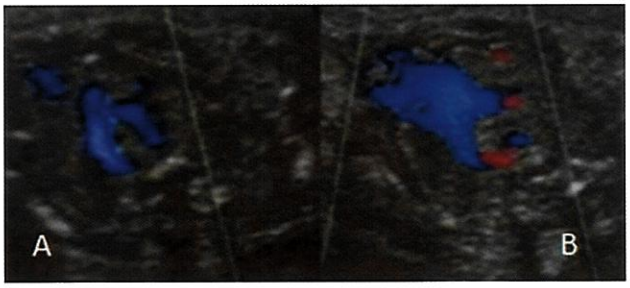


FIGURA 2. A)

Vista ecocardiografía de los tres vasos donde se observa la arteria pulmonar y su continuación el ductus aretrisoso a la izquierda, quedando a la derecha la aorta ascendente y el arco derecho. Todas estas estructuras forman un asa vascular en forma de U constituida por el arco derecho y el ductos izquierdo, donde quedan incluidos la tráquea y el esófago. ***B)***. La arteria subclavia izquierda aberrante se origina desde la aorta descendente, cursa retrotraqueal y retroesofagica y comunica con la arteria pulmonar izquierda a través del ductus arterioso izquierdo.



FIGURA 3.

Imagen anatómica donde se señaliza en la flecha superior la arteria subclavia izquierda aberrante y en la flecha inferior el ductus arterioso. Estudio Angiotomográfico donde se señaliza la arteria subclavia izquierda aberrante saliendo de divertículo de kommerell (**D**).

DOBLE AAo

Se produce por la persistencia del 4to arco izquierdo y del derecho. Es la variedad anatómica que con más frecuencia provoca un anillo vascular sintomático[16].

Aunque ambos arcos suelen ser permeables, en el 70-90% de los casos el arco derecho es el de mayor tamaño, siendo hipoplásico el izquierdo. En el 20% de los casos sucede al revés y en el 5% son de igual tamaño. Por lo general solo persiste un ductus y este suele ser el izquierdo. Tras atrapar la tráquea y el esófago, los dos arcos se unen para continuar en la aorta descendente, que puede situarse a la izquierda o la derecha de la columna vertebral, como regla la aorta descendente se sitúa contralateral al arco dominante e ipsilateral al ductus. Las arterias carótidas comunes y las dos subclavias nacen por separado en cada arco y se disponen de modo simétrico. El anillo vascular queda configurado por los dos arcos aórticos (**Figura 4**) y aunque el ductus se une por lo general al arco izquierdo dicho ductus no forma parte del anillo[14-16].

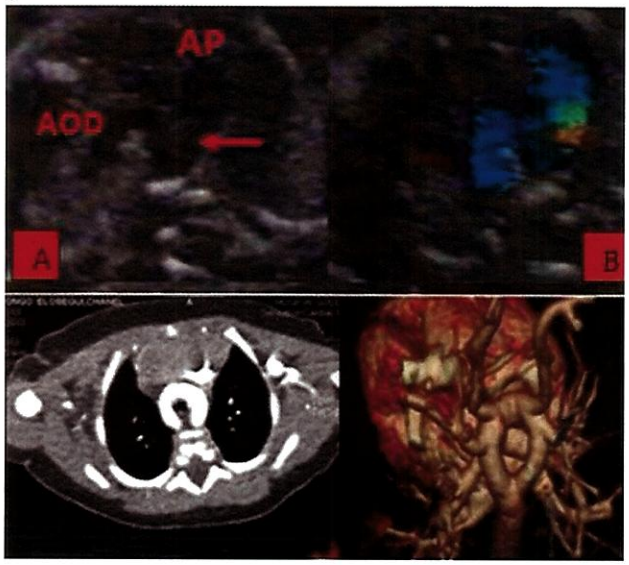


FIGURA 4. A)

Vista ecocardiográfica fetal del arco aórtico transverso donde se observan ambos arcos aórticos. La flecha identifica el ductos izquierdo que se conecta con el arco aortico izquierdo. *B)* Equivalente imagen con el flujo codificado a color. **AP**: *arteria pulmonar*. **AOD**: *arco aórtico derecho*. La restantes imágenes cirresponden a un estudio angiotomográfico donde se visualizna ambos arcos aórticos.

Suele cursar con ductus izquierdo aunque este no forma parte del anillo vascular. Dada la habitual asimetría en el tamaño de los arcos, la horquilla formada por ambos arcos es también asimétrica, siendo por lo general el arco derecho el dominante. Además, los dos arcos no suelen estar al mismo plano con lo que suele ser necesario realizar leves oscilaciones con el transductor para poderlo identificar correctamente. Si por el contrario ambos arcos y el ductos están en el mismo plano, se observara una imagen similar a un 6 o a un 9 según sea la posición fetal.

AAo IZQUIERDO con arteria subclavia derecha aberrante

Se produce como consecuencia de la regresión del segmento del arco aórtico derecho comprendido entre el nacimiento de la carótida común derecha y la subclavia derecha. Esta es probablemente la anomalía vascular más común del arco estimándose que está presente en el 0,5% de la población. En estos casos, la arteria subclavia derecha no se origina de la arteria innominada derecha junto a la carótida derecha sino que es el último vaso que nace de la aorta descendente y sigue una trayectoria retroesofágica hacia el brazo derecho, por lo general el ductus es izquierdo con lo que se forma un anillo vascular incompleto. Si por el contrario persiste el ductus derecho se formará un anillo completo al comunicar aquella subclavia derecha aberrante con la arteria pulmonar derecha. No obstante, este anillo no suele comprometer tanto la tráquea y el esófago como sucede en el doble AAo. Tras el nacimiento y una vez cerrado el DA se formará de nuevo el divertículo de Kommerell en el nacimiento de la subclavia derecha[17].

El diagnóstico de sospecha lo realizamos mediante el doppler color, se debe visualizar con flujo anterogrado el relleno del DA por un lado y la rama ascendente y descendente de la aorta por otro, confluyendo y formando la imagen en V antes mencionada. En el caso de presentar una arteria subclavia derecha aberrante observamos la salida de un vaso desde el ángulo de la V con un flujo de color inverso al de esta, que corresponde a la arteria subclavia derecha aberrante o arteria lusoria que se dirige al brazo derecho por detrás de la tráquea y el esófago. (**Figura 5**).

Debemos seguir el recorrido hasta que cruce la clavícula y se dirija al brazo derecho para asegurarnos de que no la estamos confundiendo con la vena ácigos que se dirige hacia

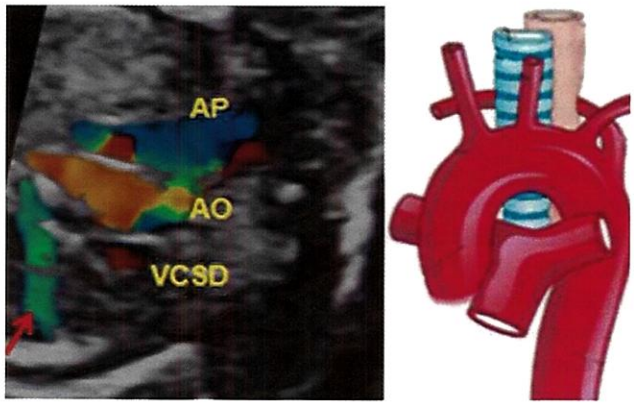


FIGURA 5.

Doppler color superpuesto a la imagen bidimensional en la imagen de los tres vasos donde se señaliza la arteria subclavia derecha cuyo origen es la aorta descendente. **AP**: *arteria pulmonar*. **AO**: *arteria aorta*. **VCSD**: vena cava superior derecha.

la vena cava superior. El doppler pulsado nos puede ser de utilidad al demostrar las características arteriales y no venosas. En el corte sagital de la AAo se pueden identificar 4 troncos supraaórticos que por orden de anterior a pos-

terior, a la carótida derecha, carótida izquierda, subclavia izquierda y subclavia derecha aberrante, saliendo esta última en la parte más distal del arco en su unión a la AAo descendente[18].

Tras el diagnóstico prenatal de una anomalía del AAo es preciso realizar un examen detallado de la anatomía intracardiaca con el fin de descartar lesiones anatómicas asociadas principalmente troncoconales, septales y valvulares.

Del mismo modo debe realizarse un examen exhaustivo del resto de la anatomía fetal dado que la incidencia de anomalías extracardíacas en los fetos con anomalías del AAo están incrementado respecto a la población general.

La tasa de cromosomopatías en fetos con anomalías del AAo, incluyendo la microdelección 22q11, se sitúan según las series entre el 2 y 24%. Por lo general, las anomalías del cariotipo se detectan en fetos con cardiopatía estructural y/o con anomalías extracardíacas asociadas, por lo que a nuestro criterio no es necesario estudiar el cariotipo en fetos con anomalías aisladas del arco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yoo SJ, Min JY, Lee Y, et al. Fetal sonographic diagnosis of aortic arch anomalies Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22: 535-46.
2. Zidere V, Tsapakis EG, Huggon IC, et al. Right aortic arch in the fetus. Ultrasound Obstet Gynecol **2006**; 28: 876-81.
3. Sancho J, Martínez C, Savirón R, et al. Diagnóstico prenatal de arco aórtico derecho. Formas de presentación y evolución posnatal. Ginecol Obstet Mex **2014**; 82: 155-62.
4. Cayre RO, Civetta JD, Obregon R. Desarrollo embriológico del corazón y grandes arterias en Rios R. Manual de cardiopatías congénitas en niños y adultos. Buenos Aires: Journal ed, **2014**. ISBN: 978-987-1981-25-0.
5. Somoza F, Bruno M. Embriología cardiaca. En: Somoza F, Bruno M. Cardiología Pediátrica. Cardiología Perinatal. Buenos Aires: ISAG Bs. As. **2007**: 11-28.
6. Díaz GF, Vélez JF, Cabrera C. Anomalías de los arcos aórticos. En: Díaz Góngora G, Sandoval Reyes N, Vélez Moreno J, Carrillo Ángel G, editores. Cardiología Pediátrica. Bogotá: McGraw-Hill; **2003**: 281-95.
7. García C, Benavides S, García C, et al. Prenatal diagnosis of vascular ring with right aortic arch. Rev Arg Cardiol **2012**; 80 (5): 1-4.
8. Allan L. Technique of fetal echocardiography. Pediatr Cardiol **2004**; 25 (3): 223-33.
9. Tongsong T, Tongprasert F, Srisupundit K, et al. The complete three-vessel view in prenatal detection of congenital heart defects. Prenat Diagn **2010**; 30: 23-9.
10. Vinals F, Heredia F, Giuliano A. The role of the three vessels and trachea view (3VT) in the diagnosis of congenital heart defects. Ultrasound Obstet Gynecol **2003**; 22: 358–67.
11. Yagel S, Arbel R, Anteby EY, et al. The three vessels and trachea view (3VT) in fetal cardiac scanning. Ultrasound Obstet Gynecol **2002**; 20: 340-5.
12. Allan L, Hornberger L, Sharland G. Textbook of fetal cardiology. Eds London: Greenwich Medical Media **2000**.
13. Allan L, Cook A, Huggon I, et al. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation.Ultrasound Obstet Gynecol **2002**; 20 (1): 22-9.
14. Chaoui R, Schneider MB, Kalache KD. Picture of the Month. Right aortic arch with vascular ring and aberrant left subclavian artery: prenatal diagnosis assisted by three-dimensional power Doppler ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol **2003**; 22: 661-63.
15. Gonzalez A, Garcia Guevara C, Savio A, et al. ¿Doble arco aórtico o arco aórtico derecho con subclavia izquierda aberrante?. Rev Fed Arg Cardiol; **2014**; 43 (4): 209-11.
16. Garcia C, Bernal Y, Hernandez Y, et al. Diagnóstico prenatal de doble arco aórtico. Corsalud **2013** (4): 384-87.
17. Seo HK, Je HG, Kang IS, et al. Prenatal double aortic arch presenting with a right aortic arch and an anomalous artery arising from the ascending aorta. Int J Cardiovasc Imaging. **2010**; 26 Suppl 1: 165-8.
18. Chaoui R, Rake A, Heling K.S. Picture of the Month. Aortic Arch with four vessels: Aberrant right subclavian artery. Ultrasound Obstet Gynecol **2008**; 31: 115–17.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(2): 78-81

Artículo de Revisión

Arco corneal: ¿signo del paso del tiempo o de riesgo cardiovascular?

Corneal arcus: sign of aging or cardiovascular risk?

Pablo Corral

Universidad FASTA. Instituto Clínica Médica (ICM), Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de diciembre de 2014
Aceptado después de revisión el
17 de enero de 2015
Online el 30 de junio de 2015
www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:
Arco corneal
Hipercolesterolemia familiar
Riesgo cardiovascular

RESÚMEN

El arco corneal se refiere al depósito de ésteres de colesterol en el estroma corneal formando posteriormente un arco periférico. Diferentes estudios y trabajos han tratado de determinar su correlación con la enfermedad aterosclerótica y los niveles lipídicos circulantes.
Las características distintivas del tejido corneal, avascular y con la incapacidad de la migración de macrófagos, hacen al depósito de este tipo de lípidos tener un patrón distintivo, adoptando la clásica imagen de arco en su comienzo, para concluir en un verdadero anillo corneal.
El hallazgo de este signo clínico, en pacientes menores de 45-50 años, debe hacer sospechar al médico de un trastorno severo del metabolismo lipídico, instrumentando todos los elementos a su alcance para realizar un correcto diagnóstico e implementar una eventual terapéutica.
En la hipercolesterolemia familiar, trastorno severo y frecuente del metabolismo lipoproteíco, el hallazgo de este signo constituye un estigma clásico, específico y sensible para su diagnóstico clínico.

Keywords:
Corneal arcus
Familial hypercholesterolemia
Cardiovascular risk

Corneal arcus: sign of aging or cardiovascular risk?

ABSTRACT

Corneal arcus refers to cholesterol ester deposition in the corneal stroma subsequently forming a peripheral arc. Different studies have tried to determine its correlation with atherosclerotic disease and circulating lipid levels.
The distinguishing characteristics of corneal, avascular tissue, without the ability of macrophage migration, make the deposit of such lipids to have a distinctive pattern, adopting the classic arch image at its inception, to conclude in a true corneal ring.
The finding of this clinical sign in patients younger than 45-50 years should alert physicians about a severe disorder of the lipid metabolism, implementing all the elements at their disposal to make a correct diagnosis and then give an possible management.
In familial hypercholesterolemia -a severe and frequent disorder of the lipoprotein metabolic activity- the finding of this sign is a classic sign, specific and sensitive for its clinical diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La córnea es considerada la "ventana" protectora y refractiva de la cámara anterior ocular. Avascular y totalmente transparente, se ve afectada por el depósito de ésteres de colesterol en el contexto de trastornos del metabolismo lipídico severos, siendo un signo clínico útil en la detección de este grupo de patologías[1].
El arco corneal representa el depósito extracelular de partículas lipídicas, principalmente ésteres de colesterol, dentro del estroma corneal en la región del limbo esclero-corneal, región mayormente perfundida desde la vasculatura límbica[2].
A mediados del siglo IXX Canton describió el arco corneal e hipotetizó su relación con los lípidos[3]. El patólogo alemán Rudolf Virchow, fue quien en el año 1852 se refirió a la asociación entre el arco corneal precoz o lipoideo y la aterosclerosis, planteando un mecanismo similar en su formación[4]. Contrariamente a esta teoría, William Osler en el año 1892, sugirió la poca utilidad y correlación entre este hallazgo clí-

Autor para correspondencia: **Dr. Pablo Corral.** Rawson 1006. (CP 7600) Mar del Plata, Buenos Aires. Argentina.
e-mail: drpablocorral@gmail.com

nico y la "degeneración grasa" del corazón[5].

Diferentes estudios y trabajos se han publicado tratando de establecer la verdadera relación entre este hallazgo clínico, el riesgo cardiovascular y los niveles sanguíneos de lipoproteínas. Algunos autores han llegado a plantear al arco corneal como factor de riesgo cardiovascular, mientras que otros autores han desestimado su asociación en relación a la enfermedad vascular isquémica[6-9].

Determinar la posible o probable asociación entre el arco corneal y la enfermedad cardiovascular constituiría un valor agregado al examen físico, ya que la facilidad de su detección visual de este signo clínico, podría determinar una conducta diferente en cuanto a la evaluación y manejo posterior del paciente.

Paciente de 38 años se presenta a la consulta en plan de su examen rutinario de salud. Hija única, casada, 2 hijos de 4 y 6 años. Refiere haber tenido en su juventud registros elevados de colesterol que no ha controlado en los últimos años. Nunca fue medicada por este trastorno. Su padre falleció a los 53 años de muerte súbita y su madre es una persona sana. Presenta en el examen clínico "arco corneal" (Figura 1). Su Laboratorio presenta colesterol total 455 mg/dL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDLc) 45 mg/dL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad 384 mg/dL y triglicéridos de 134 mg/dL. Resto de laboratorio dentro de parámetros normales (TSH, Lp(a), hepatograma, urea, creatinina, orina completa).



FIGURA 1

DEFINICIÓN

Se define como arco corneal, gerontoxón o arco lipoideo, a la opacidad blanco/grisácea de 1-1,5 mm de ancho localizada en la periferia de la córnea, separada del margen límbico por una zona corneal clara de 0,3-1mm, denominada "intervalo lúcido de Vogt". Constituye la opacidad corneal más frecuente. La prevalencia del arco corneal aumenta claramente con la edad, presentándose en alrededor del 80% de las personas por encima de los 60 años. De este modo, se considera que el arco corneal "precoz" se presenta antes de los 45-50 años, determinándose éste el punto de corte para tener en cuenta su significación patológica. Es más frecuentemente descripto en el sexo masculino y la raza negra.

Clínicamente se presenta como un arco blanco/grisáceo, que comienza a observarse a nivel de los polos superior e inferior (hora 12, hora 6), para luego de varias décadas formar un anillo completa en la periferia de la córnea, denominándose "anillo corneal"[2,10].

Existen reportes donde se indica que a mayor extensión circunferencial del arco, mayor serían los niveles de LDLc y No-HDLc plasmáticos. Este hallazgo avalaría la teoría que diferentes alteraciones del perfil lipídico (no solamente el aumento del LDLc) estarían asociadas a la aparición del arco corneal. La relación LDLc/HDLc > 5 ha sido asociada a la aparición del arco corneal precoz[11,12].

Se ha descripto un intento de clasificación según la extensión de la circunferencia, con una escala que va del 1 al 8[13].

Generalmente observado en forma bilateral, existen raros casos reportados de forma unilateral asociados a oclusión vascular de la arteria carótida contralateral, trauma o Síndrome de Sturge-Weber. Cabe destacar que este hallazgo no tiene consecuencias locales oculares, ni alteración en la visión[14].

Los diagnósticos diferenciales deben realizarse con la opacidad periférica de la córnea congénita, embriotoxón, característica de la osteogénesis imperfecta.

La distrofia corneal de Schnyder, es una rara enfermedad hereditaria autosómica dominante, que afecta a la córnea y se caracteriza por la pérdida parcial de su transparencia debido a depósitos de ésteres de colesterol y grasas neutras. Estos depósitos ocurren en la parte central de la córnea y provocan pérdida de visión[15].

ASPECTOS MICROSCÓPICOS

La córnea es un tejido avascular, irrigado por el lecho capilar vascular periférico, cercano al limbo.

El arco corneal se caracteriza histopatológicamente por un infiltrado de partículas lipídicas, principalmente ésteres de colesterol (40-200 nm diámetro), derivados del LDLc y en menor medida fosfolípidos y triglicéridos. Se localizan en la matriz extracelular del estroma corneal, por debajo de la lámina de Bowman, cercano a la zona perilímbica, zona de mayor vasculatura. Una zona de transición, con aspecto de cornea normal, separa la zona límbica de la zona afectada por el depósito lipídico (intervalo lúcido de Vogt)[2].

El gradiente de temperatura y de densidad de las fibras colágenas compactadas encontradas en el estroma corneal, explicarían el proceso de depósito y retención de los lípidos y en parte el aspecto macroscópico del arco corneal[16]. La localización de este depósito, en ningún caso interfiere con la visión.

La hipótesis más aceptada actualmente refiere a una migración desde el limbo (región vascularizada) hacia el estroma corneal (región no vascularizada) de partículas lipídicas, posteriormente atrapadas en la matriz extracelular. Lipoproteínas de baja densidad (LDL) sometidas a procesos de transformación (pérdida de proteínas -ApoB), oxidación y glicación, liberarán ésteres de colesterol que posteriormente serían atrapados en la capa media corneal. La falta

de balance entre el depósito y la remoción de los ésteres de colesterol en la córnea explicarían los hallazgos finales[17]. Claramente el arco corneal comparte en gran parte los factores de riesgo y la fisiopatología de la aterosclerosis.

Una diferencia fundamental con las lesiones ateroscleróticas observadas en la pared vascular, y por ejemplo en los xantomas, es que dentro del estoma corneal no hay infiltración macrofágica ni células espumosas, siendo esta característica distintiva la que podría explicar la menor correlación hallada con los fenómenos ateroscleróticos cuando se compara este hallazgo clínico con los xantomas aquileanos[2]. Sin embargo, las placas ateroscleróticas, los xantelasmas y finalmente el arco corneal, son lesiones inducibles en forma experimental por un factor único y común como es la hipercolesterolemia.

LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (HDL) Y OPACIDADES CORNEALES

Interesantemente podemos citar la relación existente entre otros trastornos lipídicos relacionados a las Lipoproteínas de alta densidad (HDL) y opacidades corneales difusas. Los hallazgos en este grupo de pacientes son de opacidades más centrales y en cuadros de mutaciones severas (generalmente homocigotas)[18].

Sabida es la función de la HDL, encargándose del transporte reverso de colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado, para finalmente excretarlo por vía biliar[19].

La córnea se protegería del depósito lipídico "filtrando" grandes partículas (LDL) y permitiendo que las partículas de menor tamaño como las HDL remuevan el exceso de ésteres de colesterol. Un déficit de las HDL, tanto en su concentración como en su función, afectarían este equilibrio llevando finalmente a la formación del arco corneal[18].

Diferentes trastornos asociados generalmente a mutaciones en los genes que regulan los niveles de HDLc, exhiben opacidad corneales. La enfermedad de Tangier (déficit ABC A1) y la "enfermedad de ojo de pescado" (déficit LCAT) son claros ejemplos donde la alteración principal se encuentra en la HDL, planteando la hipótesis una vez más, que el desequilibrio entre el depósito de partículas aterogénicas (ésteres de colesterol) y la función de transporte reverso a cargo de la HDL son partícipes fundamentales en la alteración del metabolismo lipídico[20].

IMPLICANCIAS CLÍNICAS

El depósito lipídico en la córnea es uno de los clásicos estigmas de la Hipercolesterolemia Familiar Homocigota, y se encuentra en un alto porcentaje de pacientes con la forma heterocigota de esta patología. La falta total ó parcial de los receptores hepáticos de las partículas de LDL, característico de estas patologías, permiten que no sólo el número, sino que el tiempo de permanencia de estas fracciones lipídicas esté aumentado, llevando al depósito en diferentes órganos y tejidos (lecho vascular, tendones, córnea)[21].

La aparición casi sistemática de este signo a partir de cierta edad (>60 años) claramente disminuye su especificidad, dejando a los pacientes menores a esta edad, susceptibles a la evaluación y búsqueda del arco corneal.

Por lo tanto, la presencia del arco corneal parecería reflejar, en un sub-grupo de pacientes, un perfil cardiovascular desfavorable, secundario a un trastorno del metabolismo lipídico. Claramente, la evidencia avala la asociación de la aparición del arco corneal, no solamente con el aumento en los niveles de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (LDL), sino también con bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Múltiples estudios han tratado de establecer la relación que existiría entre el arco corneal y la enfermedad vascular. Diferentes reportes han establecido una relación directa con el riesgo de infarto agudo de miocardio, enfermedad vascular isquémica cardíaca, aterosclerosis severa y muerte en la población general. Por otro lado, otros grupos de investigadores no encontraron una asociación directa con eventos clínicos relacionados a enfermedad vascular.

Sin tener la especificidad de los xantomas al momento de detectar pacientes con desórdenes genéticos del metabolismo lipídico, el arco corneal precoz en personas menores a 45-50 años debería al médico hacer sospechar un trastorno lipídico y no sólo determinar los valores de laboratorio, sino también investigar la historia familiar del paciente, referida a eventos cardiovasculares precoces.

Debemos recordar que el "arco" descripto en la córnea, es sólo el signo macroscópico del depósito lipídico, pudiendo encontrarse igualmente partículas lipídicas no formando un signo visible como un arco.

Los estudios han reportado su prevalencia utilizando el examen directo, sin herramientas específicas como lámpara de hendidura, que seguramente aumentaría la sensibilidad en la detección.

La distribución general de los lípidos, su estructura y tamaño junto a las características del tejido corneal, podrían explicar los diferentes resultados hallados en distintos reportes y la mejor predictividad de los xantomas en los trastornos lipídicos severos.

Elevados niveles de LDLc y duración de la exposición al trastorno lipídico, están asociados a la extensión del hallazgo clínico corneal.

Algunos autores han estimado que el hallazgo de un paciente con arco corneal tiene 88% de probabilidad de presentar niveles de colesterol total >200 mg/dL[22].

No se han descripto a la fecha regresión del arco corneal, aún en aquellos pacientes tratados con fármacos y diferentes terapias para reducir los niveles de LDLc.

Es importante recordar que los criterios diagnósticos de la *"Dutch Lipid Clinic Network"* (DLCN) para la hipercolesterolemia familiar heterocigota, adjudica "4 puntos" al hallazgo del arco corneal precoz (con 8 puntos se hace el diagnóstico de HF definitivo), resaltando la importancia de este hallazgo clínico para el diagnóstico de la Hipercolesterolemia Familiar[23].

En comparación con los xantomas tendinosos, especialmente los aquileanos, el arco corneal no tiene una espe-

cífica correlación con aterosclerosis y el riesgo coronario. Esto se explicaría por la presencia de otros factores (edad) que contribuyen a la formación del arco corneal y el fenómeno fisiopatológico diferente, donde no existe infiltración macrofágica ni formación de células espumosas como en la placas ateroscleróticas y en los xantomas.

Para concluir, podemos afirmar que el hallazgo de un arco corneal en un paciente de menos de cincuenta años, nos indica indefectiblemente la presencia de un trastorno del metabolismo lipídico precoz. Distintas alteraciones lípidicas, no solo el aumento de la LDL, se asocian a la aparición del arco corneal, llevando al médico a plantear todas las diferentes estrategias diagnósticas a fin de confirmar esta sospecha.

La similitud en la fisiopatología de las lesiones encontradas en la córnea como en el lecho vascular, deben hacer sospechar de una susceptibilidad aumentada a enfermedades cardiovasculares, aún en presencia de niveles lipídicos considerados como normales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crispin, S. Ocular lipid deposition and hyperlipoproteinaemia. Prog Retin Eye Res **2002**; 21: 169-224.
2. Fernandez A, Sorokin A, Thompson PD. Corneal arcus as coronary artery disease risk factor. Atherosclerosis **2007**; 193: 235-40.
3. Canton E. Observations on the arcus senilis or fatty degeneration of the cornea. Lancet **1850**; 1: 560-2. **http://download.thelancet.com/journals/lancet/article/ PIIS0140-6736%2802%2989430-2/fulltext/exportCitation**
4. Virchow VR. Uber parenchymatose entzundun. Virchows Arch Pathol Anat **1852**; 4: 261.
5. Osler W: The principles and practice of medicine: designed for the use of practitioners and students of medicine. New York, D. Appleton and Company; **1892**: 1079.
6. Rifkind BM, Dickson C. The incidence of arcus senilis in ischemic heart disease, its relation to serum-lipid levels. Lancet **1965**; 1: 312-4.
7. Chambless LE, Fuchs FD, Linn S, et al. The Association of corneal arcus with coronary heart disease and cardiovascular disease mortality in the lipid research clinics mortality follow-up study. AJPH **1990**; 80: 1200-4.
8. Fernandez AB, Keyes MJ, Pencina M, et al. Relation of corneal arcus to cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study data set). Am J Cardiol **2009**; 103: 64-6.
9. Pe'er J, Vidaurri J, Halfon ST, et al. Association between corneal arcus and some of the risk factors for coronary artery disease. Br J Ophthalmol **1983**; 67: 795-8.
10. Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Schnohr P, et al. Xanthelasmata, arcus corneae, and ischaemic vascular disease and death in general population: prospective cohort study. BMJ **2011**; 343: d5497. doi: 10.1136/bmj.d5497.
11. Varnek L, Schnohr P, Jensen G. Presenile corneal arcus in healthy persons. A possible cardiovascular risk indicator in younger adults. Acta Ophthalmol (Copenh) **1979**; 57: 755-65.
12. Meyer D, Liebenberg PH, Maritz FJ. Serum lipid parameters and the prevalence of corneal arcus in a dyslipidaemic patient population. Cardiovasc J S Afr **2004**; 15 (4): 166-9.
13. Zech L, Hoeg J. Correlating corneal arcus with atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. Lipids Health Dis **2008**; 7: 7. doi: 10.1186/1476-511X-7-7.
14. Sugimura G. Unilateral corneal arcus. Arch Ophthalmol **1990**; 108: 780-1.
15. Gaynor PM, Zhang WY, Weiss JS, et al. Accumulation of HDL apolipoproeins accompanies abnormal cholesterol accumulation in Schnyder's corneal dystrophy. Arterioscler Thromb Vasc Biol **1996**; 16: 992-9.
16. Crispin S. Ocular lipid deposition and hyperlipoproteinaemia. Prog Retin Eye Res **2002**; 21: 169-224.
17. Gaynor PM, Zhang WY, Salehizadeh B, et al. Cholesterol accumulation in human cornea: evidence that extracellular cholesteryl ester-rich lipid particles deposit independently of foam cells. J Lipid Res **1996**; 37: 1849-61.
18. Barchiesi BJ, Eckel RH, Ellis PP. The cornea and disorders of lipid metabolism. Surv Ophthalmol **1991**; 36: 1-22.
19. Tall AR. Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins. J Intern Med **2008**; 263: 256-73.
20. Horven I, Egge K, Gjone E. Corneal and fundus changes in familial LCAT deficiency. Acta Ophthalmol **1974**; 52: 201-10.
21. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: Clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol **2011**; 5 Suppl 3: S1-8.
22. Nishimoto JH, Townsend JC, Selvin GJ, et al. Corneal arcus as an indicator of hypercholesterolemia. J Am Optom Assoc **1990**; 61: 44-9.
23. World Health Organization. Familial hypercholesterolemia. A Report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland: WHO; **1998**.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(2): 82-86

Artículo Original

Seguridad y eficacia de usar un solo catéter multiuso para angiografía coronaria por vía transradial

Safety and efficacy of using a single multipurpose catheter for transradial coronary angiography

Javier Courtis[1], Gabriela Zeballos[2], Magdalena Dimitroff[3], Analía Gonzalez[4]

Instituto Oulton (Córdoba, Argentina)[1], Clínica Romagosa y Clínica de la Familia (Córdoba, Argentina)[1,2], Facultad de Cs. Exactas, Físicas y Naturales, Universidad Nacional de Córdoba (Argentina)[3], Facultad de Biología, Universidad Nacional de Córdoba (Argentina)[4]

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de diciembre de 2014
Aceptado después de revisión el 17 de enero de 2015
Online el 30 de junio de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Vía transradial
Angiografía coronaria
Catéter multiuso

RESÚMEN

Introducción: Normalmente la cinecoronariografía (CCG) se realiza con tres catéteres flexibles (JL,JR y pigtail) pero desde el advenimiento de la técnica radial y con la idea de simplificar el procedimiento se ha comenzado a utilizar catéteres multiuso lo cual implicaría una mejoría en esta práctica endovascular.

Objetivos: 1) Evaluar la factibilidad de hacer una CCG y ventriculograma con un catéter multiuso y 2) Comparar ambas técnicas evaluando duración total de procedimiento, tiempo de radioscopía y cantidad del material de contraste utilizado.

Métodos y Resultados: Se seleccionaron 80 individuos consecutivos enviados a CCG y ventriculograma, 56 (70%) hombres con una edad media de 59±11 años. En los primeros 37 pacientes se utilizaron los tres catéteres clásicos (grupo 1) y en los 43 restantes (grupo 2) uno solo (Barbeau® 5F). Al analizar los puntos finales propuestos en este trabajo se observaron diferencias significativas entre ambos grupos: a) duración total del procedimiento más corta en el grupo 2 (46 min vs. 54 min respectivamente, p=0,0008); b) tiempo de radioscopía menor en el grupo 2 (4,8 min vs 5,7 min respectivamente, p=0,002) y c) menor cantidad de material de contraste utilizada en el grupo 2 (97 ml vs. 125 ml respectivamente, p<0,0001).

Conclusiones: La CCG y ventriculograma por vía transradial realizada con un catéter multiuso es factible en un alto porcentaje de los casos. Además, esta técnica permite acortar el tiempo de duración del procedimiento, generar menos irradiación y menor utilización de material de contraste. Todas estas ventajas hacen de esta metodología una técnica muy atractiva para la práctica habitual de una cinecoronariografía.

Safety and efficacy of using a single multipurpose catheter for transradial coronary angiography.

Keywords:
Transradial access
Coronary angiography
Multipurpose catheter

ABSTRACT

Introduction: Usually, the coronary angiography is performed with three flexible catheters (JL, JR and pigtail); but since the advent of the transradial technique and with the goal of simplifying the procedure, multipurpose catheters are being used; which implies an improvement in this endovascular practice.

Objectives: 1) To assess the feasibility of making a coronary angiography and ventriculogram with a multipurpose catheter, and; 2) to compare both techniques evaluating the total duration of procedure, fluoroscopy time and amount of contrast material used.

Methods and Results: 80 consecutive patients referred to coronary angiography and ventriculogram, 56 (70%) men with a mean age of 59 ± 11 years were selected. In the first 37 patients the three classic catheters (group 1) were used, and in the remaining 43 (group 2) one (Barbeau ® 5F).

Autor para correspondencia: **Dr. Javier Courtis**. Instituto Oulton. Av. Vélez Sarsfield 562 (CP 5000) Córdoba (Capital), Argentina
e-mail: javiercourtis@oulton.com.ar

To analyze the endpoints proposed in this paper, significant differences between groups were observed: a) total duration of the procedure shorter in group 2 (46 min vs. 54 min respectively, p=0,0008), b) lower fluoroscopy time in group 2 (4,8 min vs. 5.7 min respectively, p=0,002) and c) lower amount of contrast material used in group 2 (97 ml vs. 125 ml respectively, p<0,0001).

Conclusions: Coronary angiography and ventriculogram by transradial access performed with a multipurpose catheter is feasible in a high percentage of cases. Furthermore, this technique allows shortening the duration of the procedure, generating less radiation and less use of contrast material. All these advantages make this approach very attractive to the usual practice of the coronary angiography technique.

INTRODUCCIÓN

Desde el advenimiento de la vía transradial como sitio de acceso para los cateterismos cardíacos[1], esta técnica endovascular ha evolucionado notablemente [2,3] al punto tal de haber demostrado reducir los riesgos de complicaciones vasculares (mayores y menores), la carga de trabajo para el personal interviniente, los costos hospitalarios, además de permitir al paciente una rápida reanudación de sus actividades posterior al procedimiento y evitar así la incomodidad de un reposo prolongado en cama.[4-7] Técnicamente, la vía femoral es anatómicamente diferente a la radial, es así que los catéteres que ascienden retrógradamente por la aorta torácica se ubican junto al borde izquierdo de la aorta ascendente al trasponer el cayado aórtico por lo cual se necesita un catéter de punta mucho más larga para canular las coronarias izquierdas y uno de punta más corta para el caso de la arteria coronaria derecha. Por lo tanto, en el abordaje transfemoral se utilizan habitualmente tres catéteres para realizar una cinecoronariografía (CCG) con ventriculograma (VG), éstos son: Judkins Izquierdo (JL), Judkins Derecho (JR) y pigtail. A su vez, en la vía transradial los catéteres se sitúan en la parte media o ligeramente hacia la izquierda de la aorta ascendente[8] lo cual permitiría usar un catéter multiuso para canular ambas arterias coronarias. La utilización de un solo catéter para realizar una CCG y VG sería factible y atractivo ya que reduciría el espasmo radial, los tiempos y costos del procedimiento.[9,10] El propósito de este estudio fue evaluar la seguridad, el rendimiento y los costos de utilizar un catéter diagnóstico multiuso capaz de canular selectivamente ambas arterias coronarias y permitir realizar un ventriculograma desde la vía transradial derecha.

MÉTODOS

Pacientes. De 92 pacientes enviados para CCG y VG a nuestros centros durante el período mayo – junio 2013, se seleccionaron 80 individuos consecutivos en los cuales se logró completar todas las variables evaluadas en el presente estudio. Los primeros 37 pacientes fueron asignados al grupo 1, en estos casos se usaban tres catéteres convencionales (JL, JR y pigtail) para realizar el procedimiento pero si ello no era posible se agregaban otros catéteres hasta lograrlo. Posteriormente, los siguientes 43 sujetos fueron asignados al grupo 2, en éstos se intentaba completar el procedimiento con un solo catéter (Barbeau®) y al igual que en el otro grupo si ello no era factible se iban utilizando diferentes catéteres a criterio del operador hasta obtener un resultado óptimo.

Protocolo de Cinecoronariografía y Ventriculograma

Todos los procedimientos fueron realizados por un operador experto en hemodinamia de más de 10 años de experiencia y con formación adecuada en el abordaje transradial. Después de la punción de la arteria radial con una aguja convencional (Insyte 18 G - BD®, NJ/USA) y utilizando lidocaína como anestesia local, se colocó un introductor 5 Fr (Avanti™ Sheath Introducer - Cordis®, NJ/USA) de 11 cm de longitud. Se utilizó como vasodilatador NTG intrarterial (100 µg) y se anticoaguló al paciente con heparina sódica ev (70 UI/Kg). Posteriormente se ascendió en forma retrógrada el catéter seleccionado conjuntamente con una guía 0,035"de punta J y 150 cm de longitud. La inyección de contraste intracoronario se realizó manualmente y en cada una de ellas se instilaban entre 5 a 10 ml del colorante. En el grupo 1, se utilizaron inicialmente los catéteres JL 3.5, JR 4,0 y pigtail angulado 145° (Infiniti™ Catheter - Cordis®, NJ/USA). Si con éstos no se podía completar el examen, se adicionaba uno o varios catéteres de diferentes curvas según criterio del operador (MP, Amplatz, por ejemplo). En el grupo 2, se intentaba completar el procedimiento con un solo catéter multiuso (Barbeau® 5F - Cordis®, NJ/USA) y si no era factible se iban utilizando otros catéteres (JL, JR, Amplatz, entre otros) según la necesidad del caso. A todos los pacientes se les realizaron las proyecciones angiográficas y la técnica que habitualmente se recomiendan para este tipo de procedimiento endovascular. Un estudio básico contaba con cuatro proyecciones para coronaria izquierda (OAD/CAU + CRA/OAI + OAI/CRA + CAU/OAI) y dos para coronaria derecha (OAI + CRA), pero en caso de que el operador consideraba insuficiente la información obtenida, se realizaban más proyecciones. Finalmente se completaba el examen con el VG en proyección OAD con un caudal de 20 a 30 ml de iodo (inyección con bomba en el caso del grupo 1 e inyección manual en grupo 2). La técnica de cateterización coronaria y ventriculograma utilizando el catéter Barbeau® se resume de la siguiente manera. Inicialmente se avanza el catéter a través de una guía convencional de 0,035" hasta el seno coronario izquierdo en la proyección 45° OAI y con la guía se atraviesa el plano valvular aórtico posicionando el catéter en el interior del ventrículo izquierdo. A continuación y en 30° OAD, se realiza el ventriculograma en forma manual (20 cc de iodo) con el cuidado de no infiltrar el miocardio con el contraste. Una vez hecho esto, se toman presiones intracavitarias y se evalúa el gradiente de presión aórtico - ventricular. El paso siguiente es

canular selectivamente la arteria Coronaria Derecha en OAI y realizar dos proyecciones como mínimo. Posteriormente y en proyección 45° OAI, el catéter se tira suavemente 2-4 cm en la raíz de la aorta y se lo hace girar en el sentido de las agujas del reloj entre 90 y 180° hacia la izquierda hasta canular el Tronco Común (**Figura 1**), si no es factible de esta manera se puede empujar el catéter al seno coronario izquierdo y hacerlo ascender lentamente por la raíz de la aorta hasta canular selectivamente el ostium de la coronaria izquierda. El catéter diagnóstico Barbeau® usado en este trabajo, está diseñado específicamente para uso radial y es una modificación del catéter multipropósito (MPA) al que

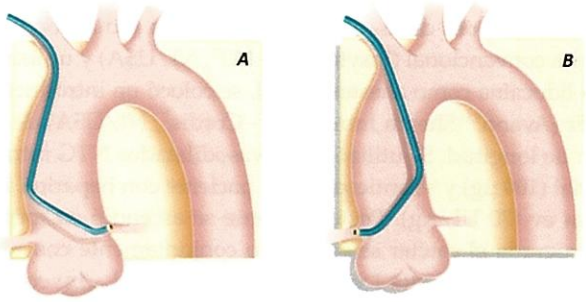


FIGURA 1.

se le añade una curva primaria de 135°. Permite la canulación del ostium de la arteria Coronaria Derecha en casi la totalidad de los casos y en menor medida el ostium de la Coronaria Izquierda. Está disponible en 5 Fr, tiene 100 cm de longitud, está hecho fundamentalmente a base de nailon y cuenta con dos pequeños agujeros laterales distales lo cual disminuye la presión de la inyección intracoronaria. Una vez realizadas todas las proyecciones, en ambos grupos, se retira inmediatamente tanto el catéter como el introductor arterial y la hemostasia del sitio de punción es realizada durante un período mínimo de dos horas con una banda neumática (TR Band™ - Terumo®, Tokyo/Japan) de compresión radial.

Análisis estadístico

Los puntos finales de este estudio incluyeron: a) duración total del procedimiento (definido como el tiempo desde el ingreso del paciente a la sala de hemodinamia hasta su salida y envío a sala de recuperación), b) tiempo total de fluoroscopía empleado para realizar tanto la CCG como el VG, c) cantidad de material de contraste utilizado y d) costos del procedimiento. Las características clínicas, demográficas y angiográficas, incluyendo las complicaciones, fueron prospectivamente registradas en formularios estandarizados para luego ser incorporados a una base de datos. La diferencia absoluta entre las tasas de los puntos finales se utilizó para probar nuestra principal hipótesis: el uso de un catéter multiuso para CCG y VG es más costo-efectivo e insume menor cantidad de radioscopía en comparación con los tres catéteres convencionales. Solo se analizaron aquellos individuos en los que se logró realizar todo el examen según el grupo asignado ("intención a tratar"). Las variables cuantitativas se expresaron como media ± desvío estándar, fueron analizadas mediante el test t de Student y se verificó que estas variables no se alejaran de una distribución normal con la prueba de bondad de ajuste Kolmogorov. Aquellas variables cuantitativas de distribución no normal fueron expresadas como mediana (rango intercuartil) y se utilizó el test de Mediana para su análisis. Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje y fueron analizadas a través del test de Fisher. Se evaluó el efecto económico de ambas estrategias por medio de un análisis de minimización de costos. Los precios por unidad (iodo y catéteres empleados para el procedimiento) se basaron en los costos reales del mercado para el primer trimestre del año 2014. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con el programa informático SPSS Advanced Statistics v. 17,0 (Chicago: SPSS Inc, 2008).

RESULTADOS

La población general (n=80) tenía una edad media de 60 años, 56 (70%) individuos eran de sexo masculino, 42 (53%) pacientes eran hipertensos, 35 (44%) dislipémicos, 15 (19%) diabéticos y en 16 (20%) pacientes se realizó el cateterismo por síndrome coronario agudo. No hubo complicaciones en la totalidad de los casos, la duración total del procedimiento fue de 51,8 min, el tiempo total de radioscopía 5,8 min y se usaron en promedio 112,8 ml de contraste por paciente (**Tabla 1**).

No se pudo completar el examen con los catéteres planeados desde un principio en 2 (5%) sujetos del grupo 1 (en uno se usaron 4 catéteres y en el otro 5) y en 14 (33%) del grupo 2 (en 11 individuos completó el examen con un segundo catéter, 2 pacientes usaron 3 y uno solo 4), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,004). Al analizar la cohorte de pacientes en los cuales sólo se usaron 3 catéteres (n=35) Vs. aquellos en los cuales se utilizó el

TABLA 1.

Poblacion general (n=80)				
	Media	**DS**	**Mín**	**Máx**
Duración Total Procedimiento (min)	51,8	12,9	20	95
Duración Total de Estadía (hs)	6,7	4,7	2,3	24
Tiempo Punción (min)	2,5	1,3	1,1	8
Tiempo Radioscopía (min)	5,8	2,9	2,7	25,5
Cantidad de Contraste (ml)	112,8	24,5	75	180

catéter multiuso (n=29), llamada cohorte "puros", no se encontraron diferencias significativas en las variables clínicas excepto que en el grupo 2 había más hipertensos, 17 (59%) Vs. 15 (43%) respectivamente, p=0,013 (**Tabla 2**).

En cuanto al análisis de los puntos finales propuestos en este trabajo, se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (cohorte "puros") en todas las variables analizadas: a) duración total del procedimiento más corta en el grupo 2 (46 min. vs. 54 min. respectivamente, p=0,0008); b) tiempo de radioscopía menor en el grupo 2 (4,8 min. vs. 5,7 min. respectivamente, p=0,002) y c) menor cantidad de material de contraste utilizado en el grupo 2 (97 ml vs 125 ml respectivamente, p<0,0001). Al analizar costos, observamos que también existe una diferencia significativa, ya que en el grupo de tres catéteres se gastó por paciente unos 390 pesos en material de contraste vs 300 pesos en el grupo 2, p=0,0005. Si bien en el análisis de costos por catéteres entre ambos grupos "puros" no se pudo hacer prueba de la hipótesis para comparar Medianas por ser variables puntuales; si se evalúa la totalidad de la población del grupo 1 (885 pesos gasto promedio en catéteres por paciente, n=43) y del grupo 2 (313 pesos, n=37), observamos diferencias significativas con test de Mediana, p<0,0001 (**Tabla 3**).

TABLA 2.
Caracteristicas clinicas

1 vs. 3 catéteres "PUROS" (n=64)			
	1 Catéter (n=29)	3 Catéteres (n=35)	P
Edad media (años)	60±12	60±9	0,99
Hombres	23 (79%)	24 (69%)	0,25
Fumadores actuales	2 (7%)	3 (9%)	0,95
Hipertensión Arterial	17 (59%)	15 (43%)	0,01
Dislipidemia	13 (45%)	15 (43%)	0,38
Diabetes mellitus	3 (10%)	9 (26%)	0,18
Obesidad (IMC ≥ 30)	1 (3%)	1 (3%)	0,80
Antianginosos	5 (17%)	6 (17%)	0,80
Aspirina	11 (38%)	7 (20%)	0,30

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que el catéter multiuso Barbeau® puede ser fácilmente utilizado para la angiografía de ambas arterias coronarias y el ventriculograma con una adecuada calidad de imagen, un tiempo de procedimiento relativamente corto, menor cantidad de contraste y a un menor costo. A nuestro entender esta técnica ofrece dos claras ventajas sobre la forma tradicional, en primer lugar disminuye el tiempo de radioscopía, de particular importancia en operadores de alto volumen ya que se exponen en menor medida a la radiación ionizante, y en segundo lugar al usar menos insumos ayuda a reducir los costos del procedimiento y la nefropatía asociada a material de contraste. Si bien en un tercio de los pacientes del grupo catéter único de este trabajo fue necesario adicionar más catéteres para completar el procedimiento, en más del 85% de los casos se pudo realizar el examen completo con sólo dos catéteres, aún así más costo-efectivo que los tres clásicos. Bajo este concepto, podemos inferir que empezar el procedimiento con un catéter multiuso y agregar otros en caso de ser necesario es una buena decisión ya que a pesar de necesitar otro catéter, utilizar dos es probablemente mejor que el uso sistemático de tres en términos de la menor manipulación de la arteria radial y la optimización de los costos y uso de contraste en el laboratorio de hemodinamia.

Repasando la historia, vemos que la estrategia de utilizar un solo catéter para angiografía coronaria selectiva fue descripta originalmente en 1959 por el Dr. Mason Sones utilizando el acceso transbraquial.[11] Sin embargo y casi simultáneamente, la técnica transfemoral se convirtió gradualmente en el acceso más común para estos procedimientos y así la mayoría de los centros adoptaron una "estrategia Judkins" con la utilización de catéteres dedicados a tal efecto. Por

TABLA 3.
Puntos finales

1 vs. 3 catéteres "PUROS" (n=64)			
	3 Catéteres (n=35)	1 Catéter (n=29)	p
Duración Total Procedimiento (min) ¥	54,1 ± 10,1	45,5 ± 10,6	0,0008
Tiempo de Radioscopía (min) ¥	5,7 ± 1,11	4,8 ± 1,1	0,002
Cantidad de Contraste (ml) ¥	125,1 ± 25,1	96,7 ± 12,8	<0,0001
Costos por 100 ml/cte (pesos) #	390 (250 - 540)	300 (220 - 390)	0,0005
Costos por Catéteres (pesos) #&§	885 ± 0	313 ± 0	-

¥Análisis con Test T. Se verificó que estas variables no se alejan de una distribución normal con la prueba de bondad de ajuste Kolmogorov (p=0,68/0,63; p=0,85/0,25; p=0,26/0,36, respectivamente).

#Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil). Análisis Test de Mediana.

&No se puede hacer prueba de la hipótesis para comparar Medianas por ser variables puntuales.

§Si se analizan todos los pacientes del grupo 1 (n=43) y grupo 2 (n=37), hay diferencias significativas con test de Mediana (p<0,0001).

otro lado, vimos que a partir de la primera descripción en 1989[1] de la cinecoronariografía por vía transradial, esta técnica se desarrolló enormemente siendo utilizada cada vez con mayor frecuencia tanto en procedimientos diagnósticos como terapéuticos debido a que en comparación con el acceso femoral, ofrece claras ventajas.[12-15] Sin embargo, a veces este abordaje es más dificultoso que el femoral y requiere más tiempo de lo habitual en la manipulación de los catéteres convencionales (Judkins, Amplatz y multipropósito)[16,17] probablemente debido a que éstos tienen curvas diseñadas originalmente para el acceso femoral, obviando el hecho de que hay aspectos técnicos y anatómicos diferentes entre ambos accesos. Con el objetivo de optimizar la técnica radial y resaltando el concepto de que usar un único catéter para realizar todo el procedimiento ofrece ventajas sobre la técnica tradicional de los tres catéteres, es que desde hace un tiempo se ha reflotado el concepto de Sones de utilizar un solo catéter para una cinecoronariografía con ventriculograma, y aunque la mayoría de los operadores no han sido entrenados en esta técnica, estos catéteres multiuso tienen en general una manipulación similar a la misma. A tal efecto, se han ensayado varios catéteres multiuso en diferentes trabajos con ciertas ventajas de unos con respecto a otros y con diferentes tasas de éxito.[18,19] Uno de los trabajos más importante que evaluó este concepto fué el de Kim SM y col.[20] en el cual se evaluaron aleatoriamente a 160 pacientes la factibilidad, seguridad y el rendimiento del catéter diagnóstico multiuso Tiger II (5F, Terumo Corporation, Tokio, Japón) Vs. catéteres Judkins (5F R4 y L4; Cordis Corporation, Miami, FL) por vía transradial derecha. Los puntos finales incluyeron la duración del procedimiento, la calidad de la imagen angiográfica y el rendimiento del catéter. El Tiger II se asoció con un tiempo total de fluoroscopía 33% más corto (93,1 ± 33,8 vs 138,2 ± 47,6 s, p=0,001) en comparación con los catéteres Judkins. No hubo diferencias en cuanto a la calidad angiográfica de la coronaria izquierda (descendente anterior 2,82 ± 0,48 Vs. 2,94 ± 0,29, p=0,084; circunfleja 2,90 ± 0,38 Vs. 2,87 ± 0,44, p=0,629) pero sí para coronaria derecha a favor del catéter Tiger II (2,99 ± 0,11 Vs. 2,82 ± 0,48, p=0,003). Para las angiografías de coronarias izquierdas, con el catéter Tiger II se completó el procedimiento en el 91% de los pacientes y con el Judkins Izquierdo en el 98% de los casos (p=0,167). Para las angiografías de coronaria derecha, el 100% de los casos se completó con el Tiger II y en el 95% con el Judkins Derecho (p=0,120). No hubo complicaciones angiográficas o clínicas en ninguno de los grupos, por lo que la tasa de éxito del procedimiento fue del 100%.

Si bien en nuestro trabajo no se evaluaron las diferencias posibles entre ambas técnicas en cuanto al vasoespasmo radial, usar un solo catéter podría evitar tal efecto adverso mejorando así el confort del paciente. Importante destacar que en este trabajo hubo un solo operador, no hubo casos de disección aórtica y/o coronaria y la manipulación de los catéteres aparentemente no dió lugar a un espasmo excesivo, ya que no hubo necesidad de punción femoral o radial contralateral en ningún caso. Aunque la utilidad de la curva del catéter Barbeau® está claro en los procedimientos por vía radial derecha, no parece ser útil en el enfoque desde el brazo izquierdo. Además, el orificio lateral del catéter mejora la eficiencia de la inyección y ayuda a estabilizar la posición del catéter durante la angiografía.

Una limitación práctica importante con este enfoque de catéter único implica la necesidad de intercambiar el mismo para la ventriculografía izquierda o aortografía ya que si bien el catéter Barbeau® teóricamente puede ser útil para una inyección de bajo volumen, un catéter pigtail es más apropiado, y probablemente más seguro en la formación de imágenes. No obstante ello, incluso si se necesita otro catéter para la ventriculografía, utilizando dos catéteres o la realización de un único cambio de catéter es probablemente mejor que el uso sistemático de tres. Este estudio también está limitado por su pequeño tamaño y porque no es una comparación aleatoria entre dos estrategias diferentes. Aunque en la práctica clínica habitual catéteres con otras formas son ampliamente utilizados en procedimientos radiales, en nuestro trabajo sólo comparamos el catéter Barbeau® con los catéteres Judkins y el pigtail, por lo cual debemos esperar la confirmación de estudios prospectivos más grandes que demuestren que el uso de catéteres de diferentes diseños se asocian a procedimientos angiográfica y clínicamente exitosos.

En resumen, la angiografía coronaria y el ventriculograma izquierdo con un catéter multiuso por vía transradial derecha representa una estrategia atractiva que se puede realizar con éxito, una tasa muy baja de complicaciones, un tiempo de procedimiento corto, menor cantidad de contraste y menos costos en insumos, sin por ello afectar la calidad de las imágenes obtenidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. Cathet Cardiovasc Diagn **1989**; 16: 3-7.
2. Kiemeneij F, Laarman GJ. Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation. Cathet Cardiovasc Diagn **1993**; 30: 173-8.
3. Kiemeneij F, Laarman GJ. Transradial artery Palmaz-Schatz coronary stent implantation: result of a single-center feasibility study. Am Heart J **1995**; 130: 14-21.
4. Lotan C, Hasin Y, Mosseri M, et al. Transradial approach for coronary angiography and angioplasty. Am J Cardiol **1995**; 76:164-7.
5. Kiemeneij F, Hofland J, Laarman GJ, et al. Cost comparison between two modes of Palmaz-Schatz coronary stent implantation: transradial bare stent technique vs. transfemoral sheath-protected stent technique. Cathet Cardiovasc Diagn **1995**; 35: 301-8.
6. Kiemeneij F, Laarman GJ, Odekerken D, et al. A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: the access study. J Am Coll Cardiol **1997**; 29: 1269–75.
7. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. Lancet. **2011**; 377 (9775): 1409-20.

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

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(2): 87-93

Artículo Original

Utilidad de la escala ACEF para predecir la aparición de complicaciones posoperatorias en la cirugía de revascularización miocárdica

Usefulness of the ACEF risk score to predict post-operative complications in coronary artery bypass grafting

Vladimir Rodríguez Rodríguez, Karel Andalia Pérez, Eliezer San Román García, Carmen Elena Viada González

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Universidad Médica de La Habana, CUBA

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 28 de octubre de 2014
Aceptado después de revisión el 15 de enero de 2015
Online el 30 de junio de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Escalas de riesgo
Cirugía de revascularización miocárdica
Mortalidad hospitalaria
MACE

RESÚMEN

Introducción y objetivos: Muchas son las escalas de riesgo preoperatorio introducidas hasta la fecha para calcular el riesgo en cirugía cardiaca, lo que supone un verdadero problema a la hora de decidir cual escoger como herramienta para medir el riesgo operatorio de nuestros pacientes. Debido a la relativa sencillez que muestra la escala ACEF, al depender solamente de tres variables clínicas preoperatorias para calcular el riesgo de mortalidad en la cirugía coronaria, se realizó un estudio en CIMEQ con el objetivo de determinar la utilidad de la escala ACEF para predecir la aparición de complicaciones posoperatorias en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo correlacional, longitudinal y retrospectivo. Se utilizó analizó la escala ACEF como herramienta para calcular el riesgo preoperatorio de aparición de complicaciones posoperatorias. Las pruebas estadísticas empleadas fueron las curvas ROC, el método de X^2 de Hosmer-Lemeshow, y pruebas de regresión logística.

Resultados: Para predecir mortalidad la escala ACEF presentó un área bajo la curva de 0,87 (p<0,001) y una calibración ($X^2_{H\text{-}L}$) de (p=1,000). De igual forma, para predecir MACE, la ACEF mostró un área bajo la curva de 0,76 (p=0,008). Otras complicaciones mayores que mostraron relación con la escala fueron: la IRA con necesidad de diálisis y el bajo gasto posoperatorio, con una incidencia de 6,3% (p= 0,016) y 20,3% (p= 0,039) respectivamente.

Conclusiones: Las escala ACEF se comporta como un modelo probabilístico útil, tanto para predecir el riesgo de mortalidad hospitalaria como para la aparición de MACE en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica. La escala predijo la aparición de otras complicaciones mayores como la IRA con diálisis y el bajo gasto posoperatorio.

Usefulness of the acef risk score to predict post-operative complications in coronary artery bypass grafting.

Keywords:
Risk score
Coronary artery bypass grafting
In-hospital mortality
MACE

ABSTRACT

Introduction and objective: There are many preoperative risk scores introduced to this date to estimate the risk in cardiac surgery, implying a true problem to choose one of them as a tool to measure the pre-operative risk of our patients. Because of the relatively simplicity of the ACEF score, that depends only on four pre-operative clinical factors to estimate the mortality risk in coronary surgery, an investigation was performed at CIMEQ, to determinate the benefits of the ACEF risk score to predict the appearance of post-operative complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting.

Autor para correspondencia: **Dr. Vladimir Rodríguez Rodríguez.** Vista Alegre # 409 Int. e/e D´Strampes y Figueroa. Víbora. 10 de Octubre. La Habana. CUBA. *e-mail:* vladirdguez@infomed.sld.cu

Methods: A descriptive, correlational, longitudinal and retrospective study was performed. The ACEF risk score was analyzed like a tool to measure the pre-operative risk of appearance of post-operative complications. The statistical analysis was performed by means of receiver operating characteristic curves, X2 Hosmer-Lemeshow and logistic regression tests.

Results: In predicting mortality the ACEF score had an area under the curve of 0,87 (p<0,001) and calibration of p=1,000, In predicting MACE, ACEF score showed an area under the curve of 0,76 (p=0,008). Other major complications that showed relation with the score were: acute renal failure with dialysis and postoperative low cardiac output, with incidence of 6.3% (p= 0,016) and 20,3% (p= 0,039) respectively.

Conclusions: the ACEF score is a useful risk stratification model in predicting hospital mortality, as much for the occurrence of MACE in patients undergoing coronary artery bypass grafting. The score predicted apparition of other complications, like acute renal failure with dialysis and postoperative low cardiac output.

INTRODUCCIÓN

Muchas son las escalas de riesgo preoperatorio introducidas hasta la fecha para calcular el riesgo quirúrgico en cirugía cardiaca, lo que supone un verdadero problema a la hora de decidir cuál escoger como herramienta para medir el riesgo operatorio de nuestros pacientes. Sin embargo, en la actualidad también cobra importancia determinar el riesgo de aparición de complicaciones, fundamentalmente aquellas que se definen como complicaciones mayores, específicamente los eventos cardiacos adversos mayores (MACE de sus siglas en inglés).

En años recientes como respuesta a la estrategia de ofertar a los enfermos una atención médica con excelencia, fundamentada en la evidencia científica, se ha logrado validar el empleo de modelos pronósticos en la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) y las intervenciones coronarias percutáneas (ICP). Los dos modelos que más se han estudiados son: el Parsonnet y el EuroSCORE, validados para predecir mortalidad en ambas formas de tratamiento para la enfermedad arterial coronaria. Actualmente se han aprobado otros modelos indistintamente para una o ambas de estas dos modalidades de manejo terapeútico, entre las que destaca por su sencillez y por su aparente aplicación con otras escalas, la escala ACEF (de sus siglas en inglés), aumentando su eficacia y con resultados validados para predecir la aparición de complicaciones distintas a la muerte.

El uso de las escalas constituye un instrumento útil tanto para el médico como para el paciente a la hora de medir la calidad y los costos de la atención sanitaria. El inconveniente que tienen es que los ensayos clínicos hasta ahora realizados, utilizan generalmente modelos de riesgo individuales, estudian distintas poblaciones de pacientes en momentos diferentes, además de utilizar mediciones desiguales para el procesamiento de los resultados; todo lo que limita la posibilidad de recomendar un modelo de riesgo específico.

La cirugía en la cardiopatía isquémica (CI) es una opción terapéutica que ha demostrado su capacidad para mejorar la sintomatología, la calidad de vida o el pronóstico de determinados grupos de pacientes. El resultado de la cirugía está estrechamente relacionado con múltiples factores bien conocidos hoy día, como la pericia del cirujano, su actividad y la organización de la unidad. Pero también depende de la idoneidad de la indicación, y con ello nos referimos a que la elección del tratamiento quirúrgico en cada paciente se debe asociar a un mayor beneficio que con las otras dos alternativas terapéuticas (angioplastia coronaria o tratamiento médico) a corto o a medio y largo plazo[1-6].

El riesgo de complicaciones perioperatorias depende del estado previo del paciente, la presencia de comorbilidades y la magnitud y la duración del procedimiento quirúrgico[7]. Una estrategia efectiva para la reducción del riesgo de muerte y complicaciones perioperatorias debe incluir la evaluación preoperatoria de los datos recogidos en la historia clínica (HC), por dos razones fundamentales. La primera es que los pacientes en los que, tras una evaluación del riesgo quirúrgico minuciosa, se prevé un riesgo operatorio bajo, pueden ser intervenidos con cierta garantía. En segundo lugar, cuando determinamos un riesgos quirúrgico alto, podemos alternativamente instaurar las medidas terapéuticas necesarias para intentar actuar sobre aquellos factores de riesgo modificables, según el tiempo que contemos antes de someter al paciente a una intervención, y seleccionar la técnica quirúrgica y anestésica más adecuada para optimizar el estado perioperatorio del paciente, o en última instancia reconsiderar nuevamente las opciones de tratamiento.

La utilización de modelos predictivos para la estimación del riesgo quirúrgico en cirugía cardíaca, y especialmente en la CRM, se ha convertido en los últimos años en una práctica habitual en el quehacer diario de cirujanos cardiacos y cardiólogos[8]. Este uso, para estimaciones individuales preoperatorias, es sólo uno de los posibles de estos sistemas. Sin embargo, es obligatorio recordar que, en su origen, el desarrollo de estos sistemas estuvo dirigido a conseguir estimaciones globales de resultados sobre series de pacientes y no sobre casos determinados.

Cuando por primera vez se propuso la escala ACEF para la estratificación de riesgo preoperatorio en la cirugía cardiaca electiva, no fue la intención reemplazar las escalas de riesgo existentes con esta simple herramienta. La escala ACEF fue desarrollada y validada en la misma institución. Por con-

siguiente, se necesitaba una validación externa. Un gran estudio multicéntrico italiano que incluyó más de 19,000 pacientes electivos fue cerrado recientemente, en este se comparan la tasa de mortalidad operatoria observada con la mortalidad prevista obtenida al utilizar la escala ACEF y la EuroSCORE. Los resultados del estudio fueron presentados en la última reunión de la Sociedad Europea de Cardiología, que tuvo lugar en Estocolmo, Suecia en agosto - septiembre de 2010[9]. De igual modo, ha sido probada en comparación con la EuroSCORE como una herramienta para la estratificación de riesgo en pacientes con estenosis aórtica severa, para ser referidos a implantación valvular aórtica transcatéter (IVAT)[10].

Los intentos previos de desarrollar cualquier modelo de predicción de riesgo han engranado tanto la revascularización quirúrgica como percutánea. Parece existir un alto grado de solapadura entre los factores de riesgo que son predictivos de resultados a pesar del modo de revascularización miocárdica. Por ejemplo, la edad avanzada, la enfermedad renal, los parámetros de disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección, insuficiencia cardiaca congestiva), el shock cardiogénico, y la enfermedad vascular periférica son un subconjunto de factores de riesgo que son proféticos a través de varios modelos de predicción de resultados después de una CRM o ICP[11].

Es importante señalar que ninguna escala de riesgo puede vencer el efecto de la oportunidad y la incertidumbre, que son inherentes a los tratamientos invasivos, así como tampoco permite predecir con precisión las complicaciones de un paciente individual. Por otra parte, todas las bases de datos utilizadas para construir modelos de riesgo tienen limitaciones; además, las diferencias en definiciones y contenidos pueden afectar a la eficacia de las escalas de riesgo cuando se aplican a poblaciones distintas. Los modelos de riesgo ayudan a los médicos en su trabajo clínico, pero la búsqueda de la "última" escala de riesgo, con sensibilidad y especificidad cerca de 100%, parece ser más una ilusión que una meta razonable. La estratificación del riesgo debe utilizarse únicamente como guía, mientras que el juicio clínico y el diálogo multidisciplinario (equipo cardiológico) son primordiales.

Debido a la relativa sencillez que muestra la escala ACEF, al depender solamente de tres variables clínicas preoperatorias para calcular el riesgo de mortalidad en la cirugía coronaria, se realizó un estudio en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) con el objetivo de determinar la utilidad de la escala ACEF para predecir la aparición de complicaciones posoperatorias en los pacientes sometidos a CRM en el periodo 2007-2011.

Para la realización de esta investigación se planteó la siguiente hipótesis: **La escala ACEF tendrá una buena capacidad predictiva de mortalidad hospitalaria y la aparición de complicaciones en la CRM.**

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo correlacional, longitudinal y retrospectivo de una serie clínica constituida por los pacientes admitidos con diagnóstico de enfermedad arterial coronaria en el servicio de Cirugía Cardiovascular del CIMEQ, en el período comprendido entre el 1ro de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2011.

Para la obtención del listado de pacientes se llevo a cabo una revisión de los archivos de movimiento hospitalario. Se tomó nombre y número de HC de los pacientes que serían sometidos a cirugía cardiovascular y posteriormente se revisaron en el Codificador de HC; de aquellos pacientes cuyo diagnóstico al egreso fue enfermedad arterial coronaria y se les realizó CRM, se confirmó nombre y número de HC. De igual forma se revisaron las copias de los informes operatorios del servicio de cirugía cardiovascular y en aquellos en los que se recogió en el acápite "Operación realizada" la CRM, se tomó el nombre y número de HC. Para la selección de los pacientes no se tuvo en cuenta el método empleado en la CRM, ya fuera a corazón latiendo o mediante el empleo de circulación extracorpórea.

De esta manera se confeccionó un listado inicial de pacientes para cada uno de los cuatro años que incluyó el estudio, con doce, 29, 28 y 18 casos respectivamente para cada año, resultando un total de 87 pacientes. A estos pacientes se les aplicaron los criterios de inclusión y exclusión.

Criterio de inclusión

Pacientes con diagnóstico de enfermedad arterial coronaria sometidos a CRM.

Criterio de exclusión

Pacientes que fueron sometidos a cualquier cirugía distinta a la CRM aislada en el mismo acto operatorio.

Pacientes en los que no se puedan obtener todos los datos necesarios para realizar el cálculo de las cuatro escalas.

Posteriormente se procedió a la solicitud de las historias clínicas en el departamento de archivo, seleccionando la serie clínica definitiva según los criterios de inclusión y exclusión, quedando finalmente constituida por 79 pacientes.

Una vez elaborada la serie clínica definitiva, se obtuvo de cada paciente de la misma toda la información necesaria a partir de la HC individual y se almacenó en una base de datos creada con el sistema EpiData Versión 3.1. A partir de los factores de riesgo que contempla la escala para su cálculo, así como teniendo en cuenta las distintas complicaciones a evaluar en este estudio, se definieron para su análisis todas las variables necesarias. Posteriormente los datos se exportados al sistema de análisis estadístico SPSS para Windows, Versión 11.5.1 donde se realizaron todas las pruebas estadísticas[9-13].

A cada paciente que formó parte del estudio se le calculó la escala ACEF. Los métodos estadísticos utilizados fueron: Chi Cuadrado de Pearson para la comparación de variables cualitativas y las curvas características de receptor operativo (ROC, de sus siglas en inglés) y sus intervalos de confianza por el método de Dorfman y Alf (discriminación) y la bondad de ajuste se ejecutó con la prueba de Hosmer-Lemeshow (calibración).

RESULTADOS

Se analizó una serie clínica de 79 pacientes sometidos a CRM en el CIMEQ entre enero de 2008 y diciembre de 2011. La gran mayoría de los pacientes se revascularizaron por el método de cirugía sin bomba a corazón latiendo. La media para la edad fue de 60,7 ± 8,7 años, para la FEVI de 57,1 ± 13,1 y para la creatinina de 92,8 ± 24,8. Se observó un predominio del sexo masculino con un 82,3%. Nueve pacientes tuvieron un infarto del miocardio previo a la cirugía (11,4%) y cuatro se encontraban en estado preoperatorio crítico (5,1%). Los resultados en relación a los factores de riesgo necesarios para el cálculo de la escala se muestran más detallados en la **Tabla 1**.

TABLA 1.
Factores de riesgo empleados para el cálculo de la escala ACEF.

Factores de riesgo	Media (± DS)	ACEF
Edad	60,7 (8,7)	x
FEVI	57,1 (13,1)	x
Creatinina (µmol/ L)	92,8 (24,8)	x

FEVI (Fracción de Eyección Ventricular Izquierda); **ACEF** (Age, Creatinine, Eyection Fraction).

En los 79 pacientes se utilizó la escala ACEF como herramienta de trabajo. La escala se divide en grupos de riesgo: bajo, moderado o intermedio y alto. La utilización de la escala ACEF logró una adecuada clasificación de los pacientes al distribuirlos por los distintos grupos de riesgo que conforman la misma. La puntuación estimada resultó en una media de 1,2 ± 0,4. La estadística descriptiva de la escala se muestra en la **Tabla 2**.

La mortalidad observada fue mayor que la esperada excepto en el grupo de mediano riesgo. De los pacientes fallecidos, el grupo de alto riesgo es el que mostró un mayor porciento de mortalidad (28,6%), lo cual se muestra en la **Tabla 3**.

La media de los valores de la escala fue mayor en los pacientes fallecidos que en los vivos, en concordancia con un mayor riesgo de mortalidad para los primeros. Esta diferencia de valores resultó estadísticamente significativa, lo cual se detalla en la **Tabla 4**.

TABLA 3.
Escala ACEF como predictor de mortalidad.

Escala	Pacientes (n)	Mortalidad esperada %	Mortalidad observada %
Bajo	37	1,29 (0,94-1,56)	2,7
Medio	21	1,80 (1,57-2,11)	-
Alto	21	3,90 (2,20-9,22)	28,6
Total	79	2,14 (0,94-9,22)	8,9

TABLA 4.
Diferencias entre vivos y fallecidos según la escala ACEF.

Escalas	Vivos			Fallecidos			
	n	Media	DS	n	Media	DS	p
ACEF	72	1,1	0,3	7	1,8	4,0	0,001

DS: Desviación estándar, **ACEF** (Age, Creatinine, Eyection Fraction).

La escala ACEF, reveló una buena capacidad predictiva de mortalidad hospitalaria, con un área bajo la curva de 0,87. **Figura 1**.

Se determinó además la capacidad de la escala ACEF para predecir la aparición de MACE, determinantes de una evolución más tórpida en el periodo posoperatorio y relacionados con un peor pronóstico para los pacientes. La escala predijo la aparición de MACE con un área bajo la curva de 0,76, reflejado en la **Figura 2**.

La discriminación, área bajo la curva ROC e intervalo de confianza 95% ($IC_{95\%}$) y la calibración, X^2 Hosmer-Lemeshow ($X^2_{H\text{-}L}$), de la escala para predecir mortalidad hospitalaria y MACE, se muestran en la **Tabla 5**.

La relación de la escala con la aparición de otras complicaciones se recoge en la **Tabla 6**. El bajo gasto cardiaco se presentó con una incidencia de 20,3% y una p= 0,04, al igual que, la insuficiencia renal aguda (IRA) con diálisis, con una incidencia de 6,3% y una p= 0,02; así como, la necesidad de utilización de balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) con una incidencia de 5,1% y una p= 0,06 con tendencia a la significación estadística. El resto, a pesar de tener una

TABLA 2.
Distribución de los pacientes por grupos de riesgo.

Escala		n	Media	DS	Mínimo	Máximo
ACEF		79	1,2	0,4	0,6	2,5
Grupos de riesgo		**n / %**	**Media**	**DS**	**Mínimo**	**Máximo**
Bajo	< 1,0225	37/46,8	0,9	0,1	0,6	1,0
Medio	1,0225-1,277	21/26,6	1,1	0,1	1,0	1,3
Alto	>1,277	21/26,6	1,7	0,4	1,3	2,5

DS: Desviación estándar, **ACEF** (Age, Creatinine, Eyection Fraction).

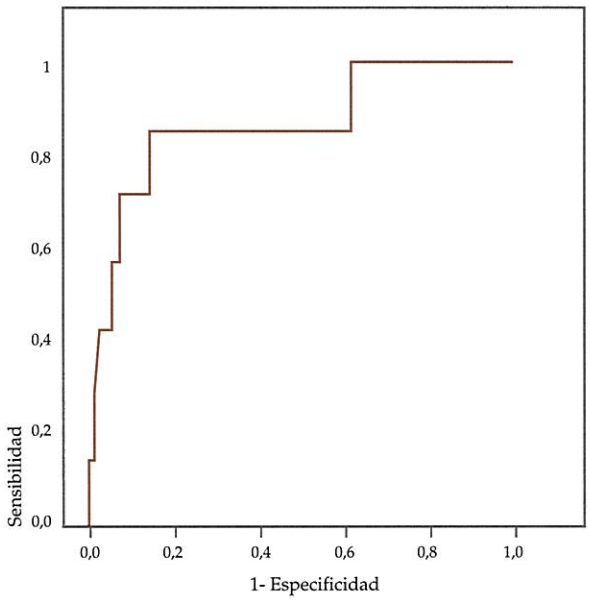


FIGURA 1.
Mortalidad hospitalaria. Gráfico 1. Área bajo la curva ROC de la escala ACEF.

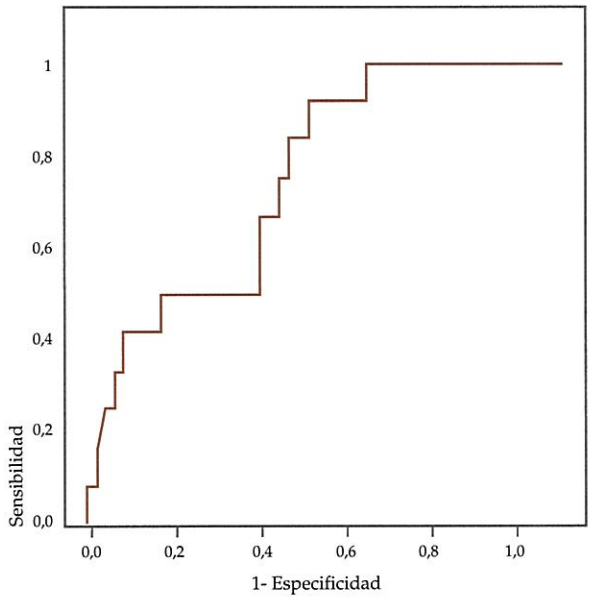


FIGURA 2.
MACE. Gráfico 2. Área bajo la curva ROC de la escala ACEF.

mayor incidencia, como: la asistencia respiratoria mecánica (ARM) prolongada, la mediastinitis y la fibrilación auricular (FA), no mostraron significación estadística.

DISCUSIÓN

Los modelos predictivos de mortalidad en cirugía cardíaca han sido elaborados a partir de determinados grupos poblacionales, en un período de tiempo definido y teniendo en cuenta determinadas variables seleccionadas previamente. Existe entonces la duda de su aplicabilidad a grupos poblacionales distintos u otro momento en el tiempo. La

TABLA 5.
Discriminación y calibración de la escala ACEF para predecir mortalidad y MACE.

Escala	Área	$IC_{95\%}$	$X^2_{H\text{-}L}$	p
Mortalidad hospitalaria				
ACEF	0,87	0,64-0,91	1,000	< 0,001
Eventos cardiacos adversos mayores				
ACEF	0,76	0,63-0,89	0,135	0,005

TABLA 6.
Relación de la ACEF con otras complicaciones posoperatorias.

Complicación	Incidencia global (n=79)	%	p
IMAPO	5	6,3	0,078
Necesidad de NR	1	1,3	0,247
Accidente Cerebro Vascular	2	2,5	0,405
ARM prolongada	10	12,7	0,198
IRA con diálisis	5	6,3	0,016
Fibrilación auricular	9	11,4	0,430
Bajo gasto cardíaco	16	20,3	0,039
BCIA posoperatorio	4	5,1	0,058
Reoperación por sangrado	0	-	-
Mediastinitis	9	11,4	0,258

ARM: Asistencia respiratoria mecánica; **IRA:** Insuficiencia renal aguda; **BCIA:** Balón de contrapulsación intraaórtico; NR: Nueva revascularización; **IMAPO:** Infarto de miocardio agudo postoperatorio.

gran mayoría de las mismas se crearon a partir de enfermos intervenidos quirúrgicamente con el empleo de la circulación extracorpórea, por tal motivo, resulta inquietante saber si podríamos trasponer sus resultados a pacientes en los que no se use la circulación extracorpórea.

La manera más sencilla para la validación de una escala es la comparación directa entre la mortalidad esperada y la observada. Otra forma más precisa es determinando el poder discriminativo de la escala de riesgo. Para esto se obtienen las curvas ROC, la cual es una técnica gráfica que se usa para medir la precisión de los sistemas diagnósticos[14-16]. Los resultados de este estudio muestran una media de la escala que coincide con los valores del grupo de mediano riesgo. Al analizar la media de la escala en vivos y fallecidos, se pueden apreciar valores más elevados en los pacientes fallecidos, lo que indica la efectividad del modelo para determinar cuántos enfermos mueren de aquellos que

se predice morirán.

La escala ACEF tiene un poder de discriminación, valorado con el área bajo la curva ROC, superior a 0,85. El valor obtenido del método estadístico X^2 Hosmer-Lemeshow es de una p= 1,000, lo que permite afirmar que el modelo calibra bien la probabilidad de morir de los pacientes. Esto significa que al tomar un valor de área y seleccionar aleatoriamente pacientes vivos y muertos, (por ejemplo 0,87, que es el valor de área calculado para la escala ACEF en esta serie), al aplicarles la escala a los mismos, el 87% de los pacientes que fallecen presentan un score más elevado.

Respecto a la capacidad de discriminación y calibración de la escala para predecir la aparición de MACE, se pudo observar que la misma muestra un poder de discriminación por encima de 0,75, con una buena calibración. Al comparar los resultados con los obtenidos por otros autores, se espera que no sean iguales, pues se sabe que además de la diferencia en los grupos poblacionales objeto de estudio, existen diferencias en la efectividad del tratamiento médico-quirúrgico y/o en la calidad de la asistencia médica[17].

La escala ACEF se basa en la "ley de la parsimonia" o en el concepto de "la hoja de afeitar de Occam", y tiende a excluir algunas de las imprecisiones que podrían influenciar las otras escalas existentes, como por ejemplo la existencia de muchas más variables. En una serie de validación interna, la escala ACEF tuvo una exactitud parecida a las otras escalas de riesgo existentes con un área bajo la curva ROC de 0,81. La actuación clínica fue mejor utilizando la escala ACEF que utilizando, tanto el modelo aditivo como el logístico, de la EuroSCORE. Este alcanzó resultados similares a los del presente estudio y destacó la equivalencia entre la EuroSCORE y la escala ACEF, en términos de dos modelos bien concebidos, así como también de dos modelos mal concebidos[10].

Se debe advertir que en este estudio la escala infraestima la mortalidad, al relacionar la mortalidad esperada con la observada, esto pudiera depender de los resultados de cada grupo quirúrgico. La mortalidad hospitalaria en esta serie (8,9%) es similar a la reportada para este tipo de cirugía por centros internacionales (8,8%) y nacionales. La mortalidad para la CRM aislada varía de un 2% a un 13%. De la misma manera, vale destacar que en la base de datos de la Sociedad de Cirujanos Torácicos para pacientes sometidos a CRM aislada se reportó una mortalidad entre 1997 y 1999, de 3,05%[18,19].

La variable compuesta MACE presentó una incidencia de 15,2%, solamente superada por el bajo gasto cardiaco. De las variables independientes que la conforman, la muerte hospitalaria fue discutida previamente en este trabajo, el IMA-PO tuvo una incidencia de 6,3%, el ACV durante la hospitalización de 2,5%, esta última con tendencia a la significación al relacionarla con los pacientes fallecidos (p=0,054), y la necesidad de nueva revascularización urgente o emergente se presentó en el 1,3% de los pacientes (**Tabla 6**).

La complicación más frecuente del estudio fue el bajo gasto cardiaco con una incidencia de 20,3%, e influyó de forma significativa en la mortalidad hospitalaria con una p=0,003 (**Tabla 6**). Es frecuente la disminución del gasto cardíaco con incremento de la resistencia vascular periférica en el periodo posoperatorio de la CRM. La principal causa de este bajo gasto cardíaco es la hipovolemia, pero influyen la hipotermia, el tiempo de bomba (si esta fue empleada), el tiempo de clampeo, la FEVI prequirúrgica y la medicación previa[20]. Es importante resaltar que la presencia de bajo gasto persistente puede ser debido a isquemia o infarto perioperatorio[21]. En este estudio el infarto perioperatorio como causa de bajo gasto cardiaco, estuvo presente en el 31,3% de los pacientes y solamente necesitaron el empleo de BCIA el 25% de los mismos. Debido a los resultados cercanos a la significación estadística de la ACEF con relación a la necesidad de empleo de BCIA (p= 0,058), en aquellos pacientes que muestren valores de alto riesgo, se debe analizar la posibilidad de colocación preoperatoria del dispositivo. El sangrado posoperatorio, generalmente de causa multifactorial, no se reportó en este estudio.

Otras complicaciones que se presentaron en este estudio con una alta frecuencia son la FA y la mediastinitis. Ambas se relacionaron de forma significativa con la muerte hospitalaria (p=0,029). La FA mostró una incidencia muy por debajo de lo que se reporta en la literatura[22], sin embargo, otras series han reportado incidencias similares a la nuestra para la cirugía coronaria sin bomba[18].

La mediastinitis se presentó con una frecuencia de 8,3%, lo que representa una elevada incidencia de la misma si se compara con lo reportado en otras series. La incidencia de mediastinitis aguda tras esternotomía por cirugía cardíaca es del 0,6% [23]. Dicha incidencia se incrementa hasta el 6,5% cuando se analizan los datos sobre trasplante cardíaco[24].

Finalmente, mientras se aguarda el desarrollo de una escala ideal, es recomendable que cada grupo médico-quirúrgico se familiarice con el concepto de medición de riesgo y que se ejercite en el uso de aquel modelo predictivo que juzgue más aplicable en su población. Con ello se facilitará la toma de decisiones clínicas, estableciendo el riesgo que puede considerarse aceptable asumir, así como un mejor análisis de los resultados finales. Las escalas de riesgo juegan un papel esencial por su utilidad y reproducibilidad, pero no reemplazan el juicio del médico actuante.

CONCLUSIONES

La escala ACEF se comporta como un modelo probabilístico útil, tanto para determinar el riesgo de mortalidad hospitalaria como para la aparición de MACE, debido al poder de discriminación y calibración que muestran los resultados. La escala predijo la aparición de otras complicaciones como la insuficiencia renal aguda con diálisis y el bajo gasto posoperatorio.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dada la novedad del empleo de la escala ACEF como modelo predictivo, el estudio recién comienza con esta serie, obtenida de sólo un centro hospitalario en un periodo re-

lativamente corto, de ahí el pequeño tamaño de la misma. Es la perspectiva de los autores ampliarla en el tiempo, así como obteniendo pacientes de otros centros.

BIBLIOGRÁFIA

1. Wijns W, Kolh P, Danchin N, , et al. Guía de práctica clínica sobre revascularización miocárdica. Rev Esp Cardiol **2010**; 63 (12): 1485-561.
2. Rihal CS, Gersh BJ, Yusuf S. Chronic coronary artery disease: coronary artery bypass surgery vs percutaneous transluminal coronary angioplasty vs medical therapy. En: Yusuf S, editor. Evidence based cardiology. Londres: BMJ Books; **1998**. p. 368-92.
3. Emanuelsso H, Brorsson H, Bernstein SJ, et al. Coronary artery bypass graft surgery, percutaneous transluminal coronary angioplasty or medical therapy in anginal pain. A literature review for rating indications. Informe del The Swedish Council on Technology Assessment in Healt Care, Octubre de **1998**.
4. Hannan EL, O'Donnell JF, Kilburn H, et al. Investigation of the relationships between volume and mortality for surgical procedures performed in New York state hospitals. JAMA **1989**; 262: 503-10.
5. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgey: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (subcommitte on practice guidelines). Circulation **1999**; 100: 1464-80.
6. Last JM. Diccionario de Epidemiología. Barcelona: Salvat; **1989**.
7. Poldermans D, Hoeks SE, Feringa HH. Pre-operative risk assessment and risk reduction before surgery. J Am Coll Cardiol **2008**; 51: 1913-24.
8. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). Circulation **2004**; 110: e340-e437.
9. Ranucci M, Castelvecchio S. Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) group. The ACEF score one year after: a skeleton waiting for muscles, skin, and internal organs. EuroIntervention **2010**; 6 (5): 549-53.
10. Ranucci M, Guarracino F, Castelvecchio S, et al. ACEF Score Research Group. Surgical and transcatheter aortic valve procedures.The limits of risk scores. Interact Cardiovasc Thorac Surg **2010**; 11: 138-41.
11. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. Ann Thorac Surg **2003**; 75: 1856-64.
12. EpiData. [página web en Internet]. Odense, Denmark: The EpiData Association; **2004**. Disponible en: http://www.epidata.dk
13. Levesque R. SPSS que programa y gerencia datos: Una guía para los usuarios de SPSS y del SAS. 4ta ed. Chicago: SPSS Inc.; **2007**. PDF ISBN 1568273908.
14. Hanley JA, Mc Neil BJ, The meaning and use of the area under a receiver operaiting characteristic (ROC) curve. Diagn Radiol **1982**; 240: 1285-93.
15. Landon B, Lezzoni LI, Ash AS. Judging Hospital by severity-adjusted mortality rate: The case of CABG surgery. Inquiri **1996**; 33: 155-66.
16. Orr RK, Maini BS, Sottile FD, et al. A Comparison of four severity-adjusted Model to predict mortality after coronary artery bypass graft sugery. Arch Surg **1995**; 130: 301-6.
17. Pons J. El ajuste del riesgo en la medida de los resultados de la cirugía cardíaca. Rev Circ Cardiov **1997**; 4 (1): 4-14.
18. Encuesta del Grupo de Trabajo sobre seguimiento de la derivación aortocoronaria. Desarrollo y resultados de la cirugía de revascularización coronaria en España. Rev Esp Cardiol **1985**; 38 84): 237-48.
19. Morrow DA, Gersh BJ, Braunwald E. Enfermedad coronaria crónica estable. En: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editores. Braunwald´s. Tratado de Cardiología. 7ma ed. Madrid: Elsevier; **2006**. p. 1281-354.
20. Palma M, García L, Rodríguez A, Sarría A. Análisis de la mortalidad intrahospitalaria de la cirugía de revascularización coronaria. Rev Esp Cardiol **2003**; 56: 687-94.
21. Bosenberg C, Royston D. Protect the heart in the intensive care unit-but how? Curr Op Crit Care **2002**; 8: 417-20.
22. Hannan EL, Kilburn H, Bernard H, et al. Coronary artery bypass surgery: the relationships between in-hospital mortality rate and surgical volume after controlling for clinical risk factors. Med Care **1991**; 29: 1094-107.
23. Fowler VG Jr, O'Brien SM, Muhlbaier LH, et al. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. Circulation **2005**; 112 (9 Suppl): I358-I365.
24. Senechal M, LePrince P, Tezenas du Montcel S, et al. Bacterial mediastinitis after heart transplantation: clinical presentation, risk factors and treatment. J Heart Lung Transplant **2004**; 23: 165-70.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(2): 94-98

Artículo Original

Angioplastia carotídea: Experiencia de un centro polivalente

Carotid angioplasty: a multipurpose center experience

Adolfo Ferrero Guadagnoli, Andrea V Liberti, Carlos R Leonardi, Diego de Goicochea, Ruth Kaplan, Alejandro E Contreras, Jonathan Miara, Miguel A Ballarino

Hospital Privado Centro Médico de Córdoba. Córdoba, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

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

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Angioplastia
Stent
Carótida

RESÚMEN

El propósito de este estudio fue revisar la experiencia de un servicio en angioplastia carotídea, y conocer la tasa de complicaciones en función de la curva de aprendizaje.

Métodos: Se incluyeron los pacientes a los que se les practicó una angioplastia carotídea en un centro polivalente de la ciudad de Córdoba, Argentina, desde Marzo del 2000 a Marzo del 2014. Se analizaron retrospectivamente variables clínicas, morfológicas de las lesiones, del procedimiento y eventos a 30 días y 6 meses.

Resultados: Se dividió la población en 2 grupos de pacientes de ingreso consecutivo: un tercio de pacientes tratados del 2000 al 2007 (**G1:** n=25) y dos tercios restantes tratados desde el 2007 al 20014 (**G2:** n=68). Se realizaron 100 procedimientos a 93 pacientes, 72 hombres (72%), 58% asintomáticos. Comparado con el G2, en el G1 la incidencia de insuficiencia renal crónica (36% vs 22%, p 0,03) y variables de complejidad anatómica como enfermedad de la carótida común (32% vs 28%, p 0,7) y oclusión contralateral (24% vs 14%, p 0,20) fueron más frecuentes; con menor protección distal (84 vs 100%) y uso de stent de malla cerrada (52 vs 100%). La tasa de éxito fue mayor en el G2 (100% vs 84%, p= 0,02). Las complicaciones mayores (ACV/muerte) y las complicaciones en el acceso vascular ocurrieron exclusivamente en el G1 (8% vs 0% y 4% vs 0% respectivamente).

Conclusiones: En la experiencia de un centro polivalente implementar la angioplastia carotídea resultó segura por su baja tasa de eventos mayores. Estos ocurrieron en la fase inicial, donde los pacientes tratados fueron menos seleccionados y se utilizó menos protección distal y stent de malla cerrada.

Keywords:
Angioplasty
Stent
Carotid-artery

Carotid angioplasty: a multipurpose center experience.

ABSTRACT

In this study we aimed to review our experience in carotid angioplasty, and the rate of complications related to the learning curve.

Methods: We included patients undergoing carotid angioplasty in our center since March 2000 until March 2014. We retrospectively analyzed clinical, procedural and lesion morphological variables and events at 30 days and 6 months.

Results: The population was divided into two chronological groups: the initial third (G1) and the remaining two thirds (G2) of treated patients. We performed 100 angioplasty procedures to 93 patients, 72 (72%) of them men and 58% asymptomatic.

The incidence of chronic renal failure (36% vs. 22%, p 0,03) and anatomical variables such as common carotid artery disease (32% vs. 28%, p=0,7) and angulations of access (24% vs. 14%, p=0,20) were more frequent in G1. Also in this stage (G1) we used less distal protection (84 vs. 100%) and closed cells stent (52 vs. 100%).

The success rate was higher in G2 (100% vs. 84% p=0,02). Major complications (stroke/death) and vascular access complications occurred exclusively in G1 (8% vs. 0% and 4% vs. 0% respectively).

Conclusions: In our tertiary referral center, carotid angioplasty was safe with a low rate of major events. These occurred in the initial phase, when treated patients were less selected and less distal protection and closed cells stents were used.

Autor para correspondencia: **Dr. Adolfo Ferrero Guadagnoli.** Naciones Unidas 346. Servicio de Hemodinamia. C.P 5016
e-mail: dradolfoferrero@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El accidente cerebrovascular (ACV) es la principal causa de discapacidad funcional en adultos: aproximadamente el 20% de los sobrevivientes a un evento de este tipo tienen necesidad de atención institucional frecuente y hasta una tercera parte tiene incapacidad permanente[1].

La mayoría (85%) de los ACV son de tipo isquémicos y de causa embólica ateroesclerótica, con foco principal en arterias carótidas y arco aórtico (30%). Del 5 al 10% de los sujetos >65 años tienen estenosis carotídeas de al menos 50%[2].

Considerando el rápido crecimiento de la población envejecida, por el aumento de la expectativa de vida, está clara la necesidad de estrategias de prevención del ACV.

La cirugía endarterectomía carotídea (CEC), vigente desde hace más de 50 años[3] ha demostrado ser efectiva en la prevención de ACV, hecho probado en distintos estudios[4-9].

La Angioplastia Carotídea con Stent (ACS) emerge luego como un procedimiento menos invasivo, pero su eficacia comparativa con la CEC se discute aún en la actualidad, con evidencia conflictiva de numerosos estudios, con serios defectos metodológicos[10-12], en un contexto de permanente evolución tecnológica.

Por lo anterior, está claro que en la actualidad la ACS puede ser una alternativa a la CEC, solo si la tasa de complicaciones es igual o menor a la CEC y a la vez igual o inferior a la tasa esperada de eventos con tratamiento médico[13]. Considerando, que la tasa de eventos adversos es dependiente de la experiencia del operador / centro[14], es de vital importancia contar con información sobre la seguridad y eficacia de cada tipo de procedimiento, en cada centro donde se implementa el procedimiento, así como la evolución de los resultados durante la curva de aprendizaje, al comenzar el programa.

El presente estudio tiene como objetivo revisar la experiencia de nuestro servicio en ACS, para conocer la tasa de éxito y complicaciones en diferentes momentos de la curva de aprendizaje.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo en el que se incluyó la totalidad de los pacientes que fueron sometidos a una angioplastia carotidea con stent, en el servicio de Hemodinamia y Terapéutica por Catéter del Hospital Privado de Córdoba desde el primer caso en marzo del año 2000 hasta octubre de 2014.

Se revisaron las historias clínicas electrónicas de donde se obtuvieron los datos clínicos de la población en estudio. Los datos angiográficos y del procedimiento se obtuvieron de la revisión sistemática de las angiografías diagnósticas previas y de las intervenciones, los registros técnicos de sala y base de datos administrativa de sala e informes.

Se registró la presencia de características anatómicas de riesgo en cada paciente, presentes tanto a nivel del arco aórtico, acceso carotideo, lesión a tratar y segmento distal a la lesión, y descriptos en el score de riesgo anatómico de McDonald[15]. Se consideró significativas a las estenosis >50% en pacientes sintomáticos y 75% en los asintomáticos según los criterios de medición de estenosis del estudio NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*)[5].

El seguimiento se realizó a 30 días y 6 meses a través del contacto con los médicos de cabecera, historia clínica y/o llamada telefónica, requiriéndose la ocurrencia de eventos: muerte, ACV, infarto.

Se dividió a la población en dos grupos:

- **Grupo 1 (G1)**: procedimientos consecutivos correspondientes a los primeros 25 pacientes del total de la población, hasta el 20/12/2007.
- **Grupo 2 (G2)**: procedimientos consecutivos correspondientes a los restantes pacientes, tratados desde el 20/12/2007 hasta la finalización del estudio.

Médicos clínicos no relacionados a los operadores de los procedimientos asignaron eventos mayores (ACV, muerte e infarto agudo de miocardio) y complicaciones en el sitio de acceso vascular, tanto en la población global como en los grupos 1 y 2 por separado. Se consideró un procedimiento exitoso cuando se obtuvo lesión residual menor al 50% sin ocurrencia de eventos mayores.

Las variables continuas se expresaron como promedio +/- SD y se analizaron con t-test o el Mann-Whitney U test según corresponda. Las variables discretas se expresaron como porcentajes y se analizaron con el chi-square test o Fischer'sexact test según corresponda. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo. Todos los test estadísticos fueron de dos colas. Los cálculos estadísticos se realizaron con el software analítico Infostat.

RESULTADOS

Entre Marzo de 2000 y Marzo de 2014 se realizaron 100 procedimientos de angioplastia carotídea a 93 pacientes, 72 hombres (72%). En 5 pacientes se realizaron dos procedimientos sucesivos, 1 en cada carótida, en otro se trataron las 2 arterias en el mismo procedimiento y en otro 2 procedimientos, el primero fallido no complicado y el segundo exitoso.

Las características de la población están descriptas en la **Tabla 1** y la presencia de variables anatómicas de riesgo en la **Tabla 2**. 58% de los pacientes estaban asintomáticos y 42% sintomáticos. La estenosis promedio fue de 85% en la población global, 85% en asintomáticos y 84,5% en sintomáticos.

En un paciente la etiología de la estenosis fue fibrodisplasia (1%), en otro disección espontánea (1%) y en el resto ateroesclerótica (98%).

El promedio de internación fue 1,4 días, con un rango de 1 a 11 días.

Todos los pacientes fueron pre-tratados con doble antiagregación con aspirina entre 100 y 500 mg y ticlopidina 250 mg cada 12 horas o clopidogrel 300 mg el día previo al procedimiento. Al inicio del procedimiento se anticoaguló con heparina sódica (80 U/I Kg) luego de la inserción de la vaina introductora hemostática. Posterior al procedimiento se continuó con doble antiagregación durante al menos 30 días.

La **Tabla 3** describe las variables referidas al procedimiento y eventos a 30 días. La vía de acceso fue femoral en 97 (97%) y radial en 3 (3%) casos. Se usó sistema de protección distal

TABLA 1.
Población

VARIABLES	GLOBAL	G1	G2	p
Edad Promedio	68,7	64,44 años	70 años	
Sintomáticos	41 (39%)	11 (44%)	32 (40%)	0,9
Ateroesclerosis	98 (98%)	23 (92%)	75 (100%)	0,01
Fibrodisplasia	1 (1%)	1 (4%)	0	0,08
Disección Espontánea	1 (1%)	1 (4%)	0	0,08
Hombres	72 (72%)	17 (68%)	55 (73%)	0,6
Mujeres	28 (28%)	8 (32%)	20 (27%)	0,6
Hipertensión Arterial	95 (95)	24 (96%)	71 (94%)	0,8
Dislipemia	81 (81%)	21 (84%)	60 (80%)	0,6
Diabetes	35 (35%)	7 (28%)	28 (37%)	0,4
Insuficiencia renal crónica	26 (26%)	9 (36%)	12 (22%)	0,03
Tabaquista	29 (29%)	6 (24%)	23 (30%)	0,5
Ex Tabaquista	42 (42%)	13 (52%)	29 (38%)	0,2
Cardiopatía isquémica	55 (55%)	16 (64%)	39 (52%)	0,3
Enfermedad vascular periférica	51 (51%)	10 (40%)	41 (54%)	0,2

en la mayoría (97%) de los casos. En los primeros cuatro pacientes se utilizó el sistema de oclusión distal (PercuSurge) y filtros (AbbotEmboshield, EV3 Spyder y más frecuentemente Boston ScientificFilterWire) en los restantes.

Se pre-dilató la lesión en el 51% de los procedimientos, en todos los casos luego de posicionado el filtro distal a la lesión. Se implantaron stents en 98 de los 100 procedimientos (98%), de nitinol de malla abierta en 6 (5,7%), nitinol de malla cerrada en 2 (2%) y malla de monofilamento (Wallstent) en 95 (90%). Se post-dilataron el 64% de las lesiones luego de implantado el stent.

El porcentaje de éxito fue de 98%. Hubo 2 procedimientos fallidos. Uno de ellos debió suspenderse por hematoma retroperitoneal y shock hipovolémico, como complicación en el sitio de acceso. En otro caso la severa tortuosidad del segmento proximal a la lesión impidió el pasaje del sistema de protección (filtro) y se decidió suspender el procedimiento por considerarse elevado el riesgo de embolia.

Durante la internación se produjeron dos ACV:

- Crisis isquémica transitoria (CIT), con afasia de expresión que se presentó 12 hs después del procedimiento y revirtió en menos de 24 horas en un paciente con lesión carotídea asintomática
- ACV mayor seguido de muerte, en un paciente con lesión carotídea sintomática.

Lo anterior configura una tasa de ACV y muerte a 30 días de 2%, y una tasa de complicaciones en el sitio de acceso de 1% en la población global.

89 de 93 pacientes (95%) tuvieron un seguimiento de al menos 6 meses. En este período se produjo un ACV mayor isquémico con conversión a hemorrágico, en un paciente con fibrilación auricular permanente, 40 días después del procedimiento y en el contexto de un post operatorio de cirugía de bypass, y de localización contralateral con respecto al vaso tratado. Así, la tasa de eventos (ACV/muerte) a 6 meses fue de 3%.

Análisis comparativo de los subgrupos.

Las características de la población fueron similares en ambos grupos, a excepción de la incidencia de insuficiencia renal crónica, más frecuente en el G1 (36% vs 22% p 0,03). Aunque en el grupo G1 solo fue significativamente mayor la frecuencia de una variable de complejidad anatómica (arco bovino 16% vs 2,6% p 0,01), la mayoría de las otras variables mostró una tendencia a ser numéricamente mayor: enfermedad de la carótida común (32% vs 28% p 0,7), oclusión contralateral (24% vs 14% p 0,20),) y angulación del acceso (20% vs 9,3% p 0,15).

Variables del procedimiento fueron significativamente diferentes en ambos grupos. En la experiencia inicial (G1), se utilizó protección distal en el 84% y stents en el 80% de los procedimientos, en el 35% de los casos de celda abierta. En el G2 se utilizaron sistemas de protección distal (filtros) y stents en todos los procedimientos (100%), y estos fueron de celda cerrada en su totalidad (carotidwallstent en forma excluyente). La tasa de éxito fue mayor en el G2. (100% vs 84% p= 0,02). Las complicaciones mayores (ACV/muerte) y complicaciones en el acceso vascular ocurrieron exclusivamente en la experiencia inicial (G1) (8% vs 0% y 4% vs 0% respectivamente).

DISCUSIÓN

La relación entre el volumen de procedimientos del centro y el operador y la tasa de complicaciones es ampliamente conocida y aceptada. Sin embargo, los resultados de extensos registros multicéntricos no randomizados con amplio espectro de operadores y centros muestran que con entrenamiento adecuado es posible obtener una baja tasa

TABLA 2.
Variables anatómicas de riesgo.

Lesiones carotídeas	Global	G1	G2	P
Bifurcación BAJA	1 (1%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0,5
Tortuosis del ACC	18 (18%)	5 (20%)	13 (17%)	0,76
Enfermedad ACC	28 (28%)	8 (32%)	21 (28%)	0,70
Ateromatosis severa	17 (17%)	3 (12%)	14 (18%)	0,44
Enfermedad del origen de GV	1 (1%)	1 (4%)	0 (0%)	0,08
Arco tipo III	3 (3%)	1 (4%)	2 (2%)	0,73
Arco bovino	6 (6%)	4 (16%)	2 (2%)	**0,01**
Estenosis puntuales	30 (30%)	7 (28%)	23 (30%)	0,80
Angulación del nacimiento	12 (12%)	5 (20%)	7 (9%)	0,15
Angulación distal	28 (28%)	9 (36%)	21 (28%)	0,44
Calcificación circunferencial	33 (33%)	5 (20%)	28 (37%)	0,11
Oclusión Contralateral	17 (17%)	6 (24%)	11 (14%)	0,28

de complicaciones, incluso en centros/operadores de bajo volumen[16-17].

La tasa de eventos mayores a 30 días, en un centro de bajo volumen como el nuestro, fue baja (mortalidad 1%, stroke 2%), comparables a los reportados en el estudio CREST (18) (0,7%, 4,1%) en los límites recomendados por las guías AHA / ASA[13].

En nuestra serie, los eventos mayores ocurrieron exclusivamente en el primer tercio de los procedimientos (G1). Este grupo de pacientes tenía mayor incidencia de insuficiencia renal crónica y mayor incidencia de variables anatómicas de riesgo (oclusión contralateral, arco bovino, enfermedad del acceso), lo que sugiere un criterio diferente en la selección de pacientes en esta etapa. También en esta experiencia inicial se usaron stents y protección distal en solo 80 y 84% del total respectivamente, y los stents implantados fueron

TABLA 3.
Variables del procedimiento y eventos a 30 días.

	Global(100)	G1(25)	G2(75)	p
Stent	95(95%)	(20) 80%	75 (100%)	0,08
Palmaz	1 (1%)	1 (4%)	0	<0,00001
Wallstent	86 (86%)	11 (44%)	75 (100%)	0,00001
Nitinol Celda Abierta[1]	6 (6%)	6 (24%)	0	0,01
Nitinol Celda Cerrada[2]	2 (2%)	2 (8%)	0	<0,00001
Wallstent/celda cerrada	88 (88%)	13 (52%)	75 (100%)	<0,00001
Celda abierta	7 (7%)	7 (28%)	0	0,00041
Sistema de Protección Distal	96 (96%)	21 (84%)	75 (100%)	0,08
Predilatación	61 (61%)	11 (44%)	50 (63%)	0,04
Postdilatación	61 (61%)	18 (72%)	43 (54%)	0,19
Días de Internación	1,38	2,12	1,15	0,09
Procedimiento Exitoso	96 (96%)	21 (84%)	75 (100%)	0,00041
ACV Mayor	1 (1%)	1 (4%)	0	0,08
ACV Menor (AIT)	1 (1%)	1 (4%)	0	0,08
Muerte	1 (1%)	1 (4%)	0	0,08
ACV/Muerte	2 (2%)	2 (8%)	0	0,01
Complicaciones Vasculares	1 (1%)	1 (4%)	0	0,08

ACV: Accidente cerebrovascular, **AIT:** accidente isquémico transitorio

[1] Protegé (EV3) Acculink (Abbott) Dynalink (Abbot) Memotherm (Bard), [2] Xact (Abbot)

de malla abierta en más de un tercio de los casos.

La influencia de la adecuada selección de pacientes (variables clínicas y anatómicas del acceso y la lesión) en la frecuencia de eventos adversos, está extensamente documentada (19). Respecto al uso de protección distal, aunque no existen estudios randomizados, estudios observacionales muestran un beneficio neto de reducción de eventos peri procedimiento con su utilización[20-21]. Existe también evidencia de que la utilización de stents de malla cerrada podría reducir la ocurrencia de ACV por su mayor efecto de "contención" de la placa[22].

La ausencia de complicaciones en los dos tercios finales de la experiencia (G2) podría relacionarse entonces con el hecho de que se trató una población de pacientes con menor complejidad anatómica y se utilizaron en todos los casos stents de malla cerrada (exclusivamente Carotid Wallstent) y el mismo sistema de protección distal (FilterWire EZ).

Aunque existen múltiples reportes de series de ACS en centros únicos[23], nuestro trabajo es a nuestro entender el único en mostrar la ocurrencia de complicaciones en diferentes momentos de la curva de aprendizaje y explorar las causas potenciales de estas diferencias.

Este es un estudio observacional y retrospectivo y como tal presenta las limitaciones propias de este formato. La evaluación neurológica pre y post procedimiento fue realizada por médicos no neurólogos de manera no sistemática y el seguimiento se realizó en parte de forma indirecta por referencia del médico de cabecera y contacto telefónico. Tampoco se obtuvieron imágenes cerebrales de manera sistemática por lo que no tenemos información de eventos embólicos asintomáticos. Además este estudio no tiene ni el formato ni el tamaño para extraer conclusiones respecto a las variables que explican la diferente cronología de las complicaciones durante la curva de aprendizaje y solo permite especular al respecto.

Futuros estudios serán necesarios para explorar si la combinación de un entrenamiento adecuado focalizado en un técnica específica (probablemente con un mismo sistema stent/sistema de protección), y una correcta selección de pacientes podría evitar las complicaciones iniciales propias de la curva de aprendizaje y mejorar los resultados globales.

CONCLUSIONES

La tasa de complicaciones mayores de la ACS fue baja en la experiencia de una década, en un centro único de bajo volumen. Estas complicaciones ocurrieron en el período inicial (2000-2007) de la curva de aprendizaje, probablemente relacionadas con la selección de pacientes y la técnica utilizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics -2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation **2010**;121: e46-215.
2. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association / American Stroke Association / Stroke Council: sponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation **2006**;113: e873-923.
3. Eastcott H, Pichering G, Rob C. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. Lancet **1954**; 267 (6846): 994-6.
4. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet **1998**; 351: 1379-87.
5. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med **1991**; 325: 445-53.
6. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al., Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. JAMA **1991**; 266: 3289-94.
7. Hobson RW II, Weiss DG, Fields WS, et al, The Veterans Affairs Cooperative Study Group. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. N Engl J Med **1993**; 328: 221-7.
8. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA **1995**; 273: 1421-8.
9. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. Lancet **2004**; 363: 1491-502.
10. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med **2004**; 351: 1493-501.
11. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, et al. 30 Day resultsfromthe SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet **2006**; 368: 1239-47.
12. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med **2006**;355: 1660-71.
13. Brott TG; Halperin JL; Abbara S; et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Societyfor Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Neuro Interventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery Developed in Collaboration With the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. Circulation **2011**;124: e54-e130,
14. Ahmadi R, Willfort A, Lang W, et al. Carotid artery stenting: effect of learning curve and intermediate-termmorphological outcome. J EndovascTher **2001**;8: 539-546.
15. Mac Donald S, Lee R, Williams R; et al. Towards safer carotid artery stenting. A scoring system for anatomic suitability; Stroke **2009**; 40: 1698-1703.
16. Katzen BT, Criado FJ, Ramee SR, et al. Carotid artery stenting with emboli protection surveillance study: thirty-day results of the CASES-PMS study. Catheter Cardiovasc Interv **2007**; 70: 316-23.
17. Bates ER, Babb JD, Casey DE Jr, et al. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF / SCAI / SVMB / SIR / ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting). J Am CollCardiol **2007**;49: 126-70.
18. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, on behalf of CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl J Med **2010**; 363: 11-23.

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

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(2): 99-103

Artículo Original

Valor pronóstico del pro-BNP en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Prognostic value of pro-BNP in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome

Luis Almirón, Raúl Pasetto, Viviana Severini, Mariela Onocko, Maria Coronel, Eduardo Perna, Maria Brizuela, Bilda González-Arjol, Laura Peña, Stella Maris Macín

Unidad Cuidados Intensivos Coronarios. Instituto de Cardiología. "Juana F. Cabral". Corrientes, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 23 de febrero de 2015
Aceptado después de revisión el 29 de marzo de 2015
Online el 30 de junio de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Síndrome coronario agudo
Pro-BNP
Pronóstico

RESÚMEN

Introducción: El valor del pro-BNP es útil en el pronóstico de pacientes hospitalizados con síndrome coronario agudo (SCA).

Objetivos: Evaluar el rol pronóstico del pro-BNP en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCAsST).

Material y método: Estudio observacional, prospectivo, de 128 pacientes consecutivos con SCAsST, ingresados a unidad coronaria entre el 01/01/08 al 31/12/08, dentro de 24 horas del inicio de los síntomas, con dosaje de pro-BNP al ingreso.

Resultados: Hasta el día 7, se registraron 28 eventos (muerte, re-infarto, angina recurrente). El area debajo de la curva COR para determinar el mejor punto de corte de pro-BNP fue 0,81. Un punto de corte de 640 pg/ml mostro una sensibilidad de 79% y una especificidad de 69%. Los pacientes fueron clasificados en Grupo 1(pro-BNP ≥640pg/ml), 40% y los restantes en Grupo 2. Ambos fueron diferentes en edad(67,44±10,4 vs 61,90±12,9 p=0,013) historia de angina previa(59,7 vs 39,4%, p=0,033), insuficiencia renal crónica(14,8 vs 4,7%, p=0,023), infradesnivel del ST >2mm(64,2 vs 35,8%, p=0,023), valores de creatinina (1,22 vs 1,08 ng/dl, p=0,039), Troponina T al ingreso(1,45 vs 0,22 ng/dl, p=0,011) y uso de diuréticos (22,6 vs 1,5%, p<0,001). El grupo 1 presento con más frecuencia muerte (4,8 vs 0%, p=0,020) y angina refractaria (14,5 vs 3%, p=0,027). Al ingreso fueron los predictores de eventos el Score Grace > 160(OR=3,41; la IC 95% 1,26-9,2, p=0,015),el infradesnivel del ST >2 mm(OR=4,7; IC 95% 1,4-14,7, p=0,008) y la angina previa(OR=3,5;IC 95% 1,3-9,1, p=0,010).

Conclusiones: Los niveles elevados de pro-BNP al ingreso, mayores o iguales a 640 pg/ml, se relacionaron con mayor mortalidad y evolución a angina refractaria, sin embargo no se comporto como predictor independiente.

Prognostic value of pro-bnp in patients with non-st-segment elevation acute coronary syndrome.

Keywords:
Acute coronary syndrome
Pro-BNP
Prognosis

ABSTRACT

Introduction: The value of pro-BNP is useful in the prognosis of patients hospitalized with acute coronary syndrome (ACS).

Objectives: To evaluate the prognostic role of pro-BNP in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS).

Methods: An observational, prospective study of 128 consecutive patients with NSTE-ACS admitted to coronary care unit since 01/01/08 to 31/12/08, within 24 hours since the onset of symptoms, with measurement of pro-BNP on admission.

Results: Until day 7, 28 events (death, re-infarction, recurrent angina) were recorded. The area under the ROC curve to determine the best cutoff value of pro-BNP was 0,81. A cutoff value of 640

Autor para correspondencia: **Dra Stella Maris Macin.** Bolivar 1334, Corrientes. Argentina.
e-mail: macinucic@hotmail.com

pg/ml had a sensitivity of 79% and specificity of 69%. The patients were classified into Group 1 (pro-BNP ≥ 640 pg/ml), 40%, and the remaining in Group 2. The two groups differed in age (67,44 ± 61,90 vs. 10,4 ± 12,9, p=0,013), history of previous angina (59,7 vs. 39,4%, p=0,033), chronic renal failure (14,8 vs. 4,7%, p=0,023), ST depression >2 mm (64,2 vs. 35,8%, p=0,023), creatinine values (1,22 vs. 1,08 ng/dl, p=0,039), troponin T on admission (1,45 vs. 0,22 ng/dl, p=0,011) and use of diuretics (22,6 vs. 1,5%, p< 0,001). Group 1 presented death (4,8 vs. 0%, p=0,020) and refractory angina (14,5 vs. 3%, p=0,027) more frequently. At admission the Grace Score >160 (OR=3,41; 95% CI 1,26-9,2, p=0,015), ST depression >2 mm (OR=4,7, 95% CI 1,4-14,7, p= 0,008) and previous angina (OR=3.5, 95% CI 1,3-9,1, p=0,010) were predictors of events.

Conclusions: High levels of pro-BNP at admission, greater or equal to 640 pg/ml were associated with increased mortality and progression to refractory angina; however, not behaving as an independent predictor.

INTRODUCCIÓN

El síndrome coronario agudo es la causa más frecuente de admisión en unidad de cuidados coronarios y representa el 60-70% de todos los ingresos[1,2], a pesar de que la mortalidad y el infarto se han reducido significativamente con el advenimiento de modernos fármacos antiplaquetarios, anticoagulantes y nuevos dispositivos, la estratificación al ingreso es fundamental para establecer grupos de alto riesgo clínico que permitan implementar tratamiento intensivo temprano[2,3].

Los biomarcadores son útiles para mejorar la evaluación pronóstica[4], pues permiten conocer diferentes mecanismos fisiopatológicos asociados al desarrollo de isquemia miocárdica[1-3,4]. Los niveles elevados de péptidos natriuréticos se asocian en forma independiente con evolución adversa, en particular a mayor mortalidad[5]. El fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) es una neurohormona cardiaca que se sintetiza en el miocardio ventricular y se libera en respuesta al estiramiento de la pared ventricular, y se utiliza como un marcador de sobrecarga del ventrículo izquierdo e indicador pronóstico de insuficiencia cardíaca y síndrome coronario agudo[6,6]. Esta fuertemente asociado a mortalidad y riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca, y brinda información pronóstica independiente de los factores de riesgo, así como es marcador sensible temprano de isquemia miocárdica, elevándose mucho más en la fase temprana, en comparación con marcadores de daño miocárdico convencionales, especialmente en pacientes con SCAsST[6-8]. Los datos de estudios clínicos sugieren que los niveles de BNP y pro-BNP pueden reflejar el tamaño y la severidad de la lesión isquémica, incluso en ausencia de necrosis miocárdica[6,9-12].

La hipótesis del presenta trabajo es que el pro-BNP es un marcador pronostico en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST y el objetivo es evaluar el rol pronóstico del pro-BNP en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCAsST).

MÉTODOS

Protocolo de estudio

Observacional, prospectivo, en el que se incluyeron en forma consecutiva pacientes con diagnóstico de SCAsST.

Población

Pacientes mayores de 18 años admitidos en Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Instituto de Cardiología de Corrientes desde el 01/10/08 al 31/412/08.

Criterios de inclusión

Pacientes admitidos por SCAsST dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas.

Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de SCAsST secundario (anemia, taquiarritmias, hipertiroidismo, sepsis, traumatismo), miocardiopatía dilatada, miocarditis, shock cardiogénico, edema agudo de pulmón, tromboemboebolismo pulmonar, enfermedades congénitas, cardiopatía hipertrófica y enfermedad valvular severa o pericárdica.

Definiciones

Se definió como Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST (SCAsST), a la presencia de dolor precordial de mas de 15 minutos de duración, clase funcional IV, asociado a cambios en ECG (infradesnivel ST, ondas T negativas, seudonormalización, o sin cambios). Si los valores de troponina T se hallaban dentro del rango normal (<0,02 ng/dl) eran definidos como *angina inestable* y si era mayor de 0,02 ng/dl eran considerados *infarto*.

Todos los pacientes fueron hospitalizados en Unidad Coronaria, y se efectuó historia clínica completa, examen físico, ECG de 12 derivaciones al ingreso, radiografía de tórax a la admisión, dosaje enzimático al ingreso y a las 2 horas de la admisión, dosaje de marcador de necrosis miocárdica (troponina T de tercera generación por inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia, Roche Diagnostics, Elecsys 2010 *automatic analyzer*) al ingreso, y dosaje de NT-ProBNP por inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia (Roche Diagnostics, Elecsys 2010).

Seguimiento y puntos finales

Los pacientes enrolados conformaron dos grupos: el grupo I estuvo constituido por aquellos pacientes con un valor de proBNP ≥640 pg/ml y el grupo II los restantes. El análisis

estadístico se llevó a cabo teniendo en cuenta variables categóricas como porcentajes, las cuales fueron comparadas con test del Chi cuadrado de Pearson o test de Fischer; para las variables continuas como media +/- desvío estándar se utilizó test de student.

Se construyó una curva COR (*características operativas del receptor*) para determinar el mejor punto de corte del pro-BNP en la predicción de muerte en el seguimiento a 7 días (valor de proBNP≥640 pg/ml). En el análisis multivariado se utilizó el régimen logístico múltiple. Se incluyeron las siguientes variables: edad, antecedente de angina inestable, TnT ≥0,100 ng/ml, uremia >0,38 mg/dl, score TIMI >4, score Grace >160, mas de 3 derivaciones electrocardiográficas comprometidas, infradesnivel del ST >2 mm, Killip al ingreso y, además, se incorporó el pro-BNP como variable cualitativa con un punto de corte ≥640 pg/ml. Se consideraron significativas las diferencias con una probabilidad de error menor del 5%. Para el análisis se emplearon los programas SPSS 10,0, para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.). El punto final primario fue un combinado de muerte, infarto y angina recurrente a los 7 días.

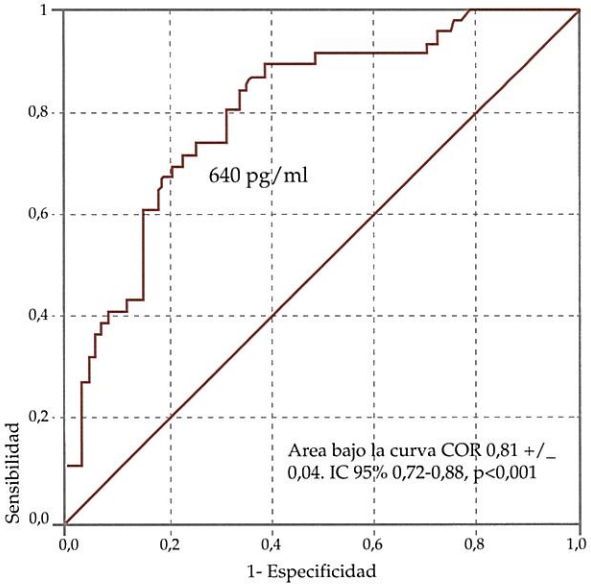


FIGURA 1.
Curva COR para determinar el mejor punto de corte de pro- BNP.

Objetivo

Evaluar el rol pronóstico del pro-BNP en pacientes con Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCAsST).

RESULTADOS

Los pacientes enrolados conformaron dos grupos: el grupo I estuvo constituido por aquellos pacientes con un valor de pro-BNP ≥640 pg/ml y los restantes el Grupo II.

Se incluyeron 128 pacientes, de los cuales el 70,3% fueron hombres (90 pacientes), con una edad media de 62,3 ± 15 años. El 18% fueron diabéticos, 20% tuvieron infarto de miocardio previo, 38% eran dislipidémicos, 42% tabaquistas, y 58% hipertensos.

Se utilizo la curva COR para establecer el mejor punto de corte del NT pro-BNP para detectar eventos. El área debajo de la curva fue 0,81 ±0,04 (IC95%=0,72-0,88; p<0,001), con una sensibilidad de 79% y una especificidad de 69%. El mejor punto de corte fue de 640 pg/ml. Este punto de corte permitió separar a la población en 2 grupos: Grupo 1: pro-BNP ≥640 pg/ml y Grupo 2: pro-BNP <640 pg/ml (**Figura 1**).

A 7 días, se registraron 28 eventos (muerte, infarto de miocardio, angina refractaria y angina recurrente).

En la **Tabla 1**, se listan las características demográficas en ambos grupos. Los pacientes con pro-BNP ≥640 pg/ml eran de mayor edad, con historia de angina previa y mayor uso de diuréticos y aspirina.

En la **Tabla 2**, vemos que los pacientes con pro-BNP mayor o igual a 640 pg/ml presentaron una tendencia a menor localización anterior (45% comparado con 54,1%), mayor infradesnivel del segmento ST (64,2 comparado con 35,8, p=0,023) estaban mas taquicárdicos (86,77 comparado con 78,7 latidos por minuto), tenían peor función renal (1,22 comparado con 1,08 mg/dl) y mayores niveles de troponinas (1,45 comparado con 0,22 ng/dl).

Las variables significativas en el análisis univariado, en los grupos 1 y 2 fueron: muerte 4,8% vs 0% (p=0,020), angina refractaria 14,5% vs 3% (p=0,027), infarto 6,1% vs 0% (p=0,48) y angina recurrente 22,6% vs 6,1% (p=0,010).

En la **Tabla 3**, vemos el análisis multivariado, las variables significativas fueron: score de Grace >160 OR=3,41 (IC 95%

TABLA 1.
Características de la población en ambos grupos, características demográficas, uso previo de fármacos.

Variable	Grupo 1: Pro-BNP ≥640 pg/ml	Grupo 2: pro-BNP <640 pg/ml	Valor de p
Edad	67,44±10,4	61,90±12,9	0,003
Angina previa	59,7%	39,4%	0,033
Uso de diuréticos	22,6	1,5	<0,001
Uso previo de aspirina	56,6%	43,3%	0,031

TABLA 2.
Características al ingreso en ambos grupos, electrocardiograma y laboratorio.

Variable	Grupo 1: Pro-BNP ≥640 pg/ml	Grupo 2: pro-BNP <640 pg/ml	Valor de p
Localización anterior	45%	54,1%	0,04
Infradesnivel ST>2mm	64,2	35,8	0,023
Killip al ingreso (1 a 4)	15	33	0,011
Rales	20,3%	3,9%	<0,001
FC ingreso	86,77±18	78,74 ±18	0,013
Creatinina	1,22	1,08	0,039
Troponina T	1,45	0,22	0,011

FC: Frecuencia cardíaca

TABLA 3.
Modelo multivariado.

Variable	OR (IC 95%)	Valor de p
Edad	1,08 (0,85-1,15)	ns
Score Grace >160 (Sí/No)	3,41 (1,26-9,2)	<0,0001
TnT ≥0,100 ng/ml	2,51 (0,89-4,2	ns
Infradesnivel del ST >2 mm (Sí/No)	4,7 (1,4-14,7)	<0,0001
ProBNP ≥640 pg/ml (Sí/No)	2,01 (0,78-2,53)	ns
Score TIMI >4	2,3 (0,86-2,54	ns
Antecedentes de angina previa (Sí/No)	3,5 (1,3-9,1)	<0,0001
Killip ingreso	1,8 (0,78-2,3)	ns

1,26-9,2; p<0,0001), infradesnivel del ST >2mm, OR=4,7 (IC 95%1,4-14,7; p<0,0001), y angina previa, OR 3,5 (IC 95% 1,3-9,1; p<0,0001) (**Tabla 2**).

DISCUSIÓN

Los niveles elevados de pro-BNP al ingreso, mayores o iguales a 640 pg/ml se relacionaron con mayor mortalidad y evolución a angina refractaria, sin embargo no se comporto como predictor independiente.

Liberación de péptidos natriuréticos y relación con la isquemia miocárdica

La concentración de pro-BNP se eleva rápidamente llegando a un pico en las primeras 24 horas después de un infarto y luego tiende a estabilizarse[13,14]. Cuando medimos sus valores entre el primer y séptimo día después del evento, su elevación identifica pacientes con riesgo de isquemia miocárdica y disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca y muerte[15-18].

La isquemia miocárdica es un estimulo directo e indirecto de síntesis y liberación de péptidas natriuréticos[15-17]. Esto fue reflejado en pacientes con enfermedad coronaria crónica durante el ejercicio y después del inflado del balón tras la angioplastia. Además, los valores de pro-BNP fueron asociados a enfermedad coronaria más severa, incluyendo mayor número de vasos y lesión severa proximal de la descendente anterior. Por ello, la importancia de utilizar terapias que puedan modificar el riesgo en estos pacientes, tal cual lo muestra el ensayo MERILIN con ranolazina, en pacientes con cardiopatía isquémica crónica[19-20]. En el presente trabajo se observó que los niveles elevados de pro-BNP al ingreso, mayores o iguales a 640 pg/ml se relacionaron con mayor evolución a angina refractaria, coincidiendo con trabajos previos.

El BNP como marcador pronóstico

Los péptidos natriuréticos, tienen una alta especificidad como marcadores para detectar disfunción ventricular izquierda [21]. Hay ensayos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, en los que se evidencia que aquellos con niveles elevados de este marcador, presentaron una tasa de mortalidad tres a cinco veces más. Steen y colaboradores, mostraron mediante el uso de resonancia nuclear magnética cardiaca, la alta capacidad del pro-BNP para predecir disfunción ventricular izquierda[22].
La combinación de pro-BNP con la tasa de aclaramiento de creatinina, la frecuencia cardíaca, o niveles de troponina T o PCR proporciona una mejor estratificación del riesgo relativo de mortalidad en los pacientes con SCA[23,24].
Son liberados en respuesta al estrés parietal en el ventrículo, en ausencia de necrosis, en pacientes con angina y cambios electrocardiográficos[25,26]. Estos marcadores pueden contribuir al diagnóstico y pronóstico enésta población de pacientes. Los niveles elevados no solo indican el estado hemodinámica y de fluidos en el organismo, pues no solo se incrementan en condiciones asociadas a edemas renal, pulmonar como cor pulmonar, hipertensión pulmonar o embolia de pulmón o enfermedades hepática, sino también en aquellas circunstancias que gatillan el sistema renina

angiotensina-aldosterona. Los péptidos natriuréticos permiten obtener la impresión diagnóstica inicial, así como la correlación pronostica[21].

Varios ensayos han mostrado fuerte asociación entre niveles elevados de pro-BNP y eventos. En nuestro estudio, el pro-BNP se asoció a mayor mortalidad y evolución a angina refractaria, sin embargo no fue predictor independiente de mortalidad, probablemente debido al reducido número de pacientes. Morrow y col. en un subestudio del TACTICS-TIMI 18 mostraron que niveles elevados de BNP identificaron pacientes con alto riesgo de muerte y fallo cardíaco [11]. El BNP agregó información pronostica adicional seguramente por el amplio número de pacientes en este ensayo[11].

El estudio FAST y los sub-estudios de pro-BNP del GUSTO IV ACS y ensayos FRISC II, han mostrado de manera convincente que el nivel de pro-BNP predice mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con sospecha o confirmación de angina inestable. La asociación entre el nivel de pro-BNP y mortalidad fue independiente de otros predictores conocidos, como edad, presencia de diabetes, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca[27,28].

El estudio GUSTO IV mostró que, la elevación del pro-BNP fue predictor independiente de mortalidad a corto y largo plazo, con una mortalidad de 1,4% a las 48 horas y de 19,2% a los doce meses cuando el valor se incrementaba arriba de 1869 ng/L, en comparación con otros biomarcadores, el pro-BNP no fue predictor de mortalidad intrahospitalaria y a 180 días[29]. En nuestro estudio, los niveles elevados de pro-BNP al ingreso, mayores o iguales a 640 pg/ml, se relacionaron con mayor mortalidad y evolución a angina refractaria, sin embargo no se comporto como predictor independiente.

Se ha establecido que la reperfusión microvascular, más que la simple recanalización de la arteria ocluida es el principal determinante de la recuperación de la función ventricular y eventos[30-32].

Otros predictores de riesgo

En el presente trabajo, fueron predictores de eventos en el análisis multivariado el score Grace >160 (OR=3,41), el infradesnivel del segmento ST >2 mm(OR=4,7) y la angina previa(OR=3,5).

Es conocido, que el score Grace>160, es fuerte predictor de eventos, discriminando incluso supervivencia, a 4 años [33]. En el presente trabajo, el score Grace tuvo más de tres veces chance de eventos a siete días, en forma similar a la presencia de angina previa, y casi cinco veces más el infradesnivel del segmento ST(OR=4,7). La evaluación cuantitativa de la magnitud de la depresión del segmento ST parece ser un marcador más sensible para eventos que la evaluación dicotómica de presencia o ausencia de depresión del segmento ST. Así, en el estudio PARAGON-A, los pacientes con 1 mm de depresión del segmento ST en dos derivaciones contiguas se asociaron con aproximadamente cuatro veces el riesgo (OR 3,6, IC 95%: 1,9 a 7,1), y aquellos con depresión del segmento ST 2 mm se asociaron con aproximadamente seis veces el riesgo (OR CI 5,7) respecto a aquellos sin depresión el segmento ST[34].

Implicaciones clínicas

El conocimiento de los valores de pro-BNP a la admisión, en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, con un punto de corte ≥640 mg/dl, permiten reconocer un fuerte marcador de eventos clínicos, siendo una herramienta útil en la selección de subgrupos de riesgo en la estratificación inicial, y determinar quienes tendrán peor evolución, por tanto, se podrían adoptar medidas más pro-activas e intervencionistas al ingreso 35, sea con el uso de antiplaquetarios más potentes o una estrategia invasiva precoz o ultra precoz, como ser el estudio angiográfico coronario antes de las 2-4 hs para proceder a la revascularización[36-38]. Demorar la angiografía más de veinticuatro horas resultaría predictor significativo de muerte a 30 días y a un año, estos pacientes duplicaron la mortalidad[39].

Limitaciones

Las limitación más importante del presente trabajo es el reducido número de pacientes y el haber involucrado a un solo centro.

CONCLUSIONES

Los niveles elevados de pro-BNP al ingreso, ≥ 640 pg/ml se relacionaron con mayor mortalidad y evolución a angina refractaria, sin embargo no se comporto como predictor independiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Putera M, Roark R, Lopes RD, et al. Translation of acute coronary syndrome therapies: From evidence to routine clinical practice. Am Heart J **2015**; 169 (2): 266-73.
2. Yang LX, Zhou YJ, Wang ZJ, et al. Impact of invasive treatment strategy on health-related quality of life six months after non-ST-elevation acute coronary syndrome. J Geriat Cardiol **2014**; 11 (3): 206-11.
3. Wallentin L, Kristensen SD, Anderson JL3, et al. How can we optimize the processes of care for acute coronary syndromes to improve outcomes? Am Heart J. **2014**; 168 (5): 622-31.
4. Bueno H, Sinnaeve P, Annemans L, et al. on behalf of the EPICOR investigators. Opportunities for improvement in anti-thrombotic therapy and other strategies for the management of acute coronary syndromes: Insights from EPICOR, an international study of current practice patterns. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care **2015** Jan 5. pii: 2048872614565912.
5. Hyungseop K, Dong H, Yongwhi P, et al. Incremental Prognostic Value of C-Reactive Protein and N-Terminal ProB-Type Natriuretic Peptide in Acute Coronary Síndrome. Circ J **2006**; 70: 1379-84.
6. García-Alvarez A, Regueiro A, Hernández J, et al. Additional value of B-type natriuretic peptide on discrimination of patients at risk for mortality after a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care **2014**; 3 (2): 132-40.
7. Nihan K, Faruk E, ÜmitY, et al. Additive prognostic value of NT-proBNP over TIMI risk score in intermediate-risk patients with acute coronary síndrome. Arch Turk Soc Cardiol **2009**; 37 (1): 1-8.

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

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(2): 104-106

Caso Clínico

Afectación cardíaca del síndrome carcinoide

Carcinoid heart disease

Guillermo N Vaccarino, María N Brenzoni, Sergio Baratta, Jorge Bilbao

Hospital Universitario Austral, Pilar. Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 4 de enero de 2015
Aceptado después de revisión el
23 de enero de 2015
Online el 30 de junio de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Cirugía cardíaca
Válvula Pulmonar y Tricuspídea
Ventrículo derecho

Keywords:
Cardiac surgery
Pulmonary and tricuspid valves
Right ventricle

RESÚMEN

El síndrome carcinoide es una entidad poco frecuente en la práctica clínica, pero hecho el diagnóstico el compromiso valvular cardíaco es del 50%. Esta presentación describe el caso de un paciente de 50 años con tumor carcinoide asociado a insuficiencia tricuspídea y pulmonar sintomática. Fue intervenido quirúrgicamente con éxito.

Carcinoid heart disease.

ABSTRACT

Carcinoid heart disease is uncommon. It occurs in 50 percent of patients with carcinoid syndrome. This presentation describes the case of a 50-year-old man with carcinoid syndrome and symptomatic tricuspid and pulmonary regurgitation. The patient underwent a double valve replacement surgery and made an uneventful recovery.

Paciente de 50 años hipertenso, dislipémico, tabaquista, sin antecedentes coronarios; con diagnóstico en el año 2007 de tumor carcinoide en páncreas metastásico en hígado por lo que se realizó resección del tumor primario y ablación por radiofrecuencia de metástasis hepática. La evolución postoperatoria fue favorable y se otorgó el alta con tratamiento con octeotride.

En el seguimiento a mediano plazo el paciente comienza con disnea progresiva, motivo por el cual se solicitan estudios complementarios. Se realizó ecocardiograma que evidenció insuficiencia tricuspídea severa, insuficiencia pulmonar moderada, sobrecarga de volumen del ventrículo derecho, presión sistólica arteria pulmonar (PSAP) 45 mmHg con TAPSE conservado. (**Figuras 1** y **2**).

Dado que el paciente se encontraba sintomático por insuficiencia cardiaca y con sobrecarga de cavidades derechas, se decidió la conducta quirúrgica de la doble valvulopatía (pulmonar y tricuspídea).

El 4/02/13 se realizó cirugía de doble reemplazo valvular pulmonar y tricuspídeo con prótesis biológicas de tercera generación; con un tiempo de circulación extracorpórea (CEC) de 141 minutos y un clampeo aórtico de 112 minutos. El hallazgo intraoperatorio de las válvulas fue valvas engro-

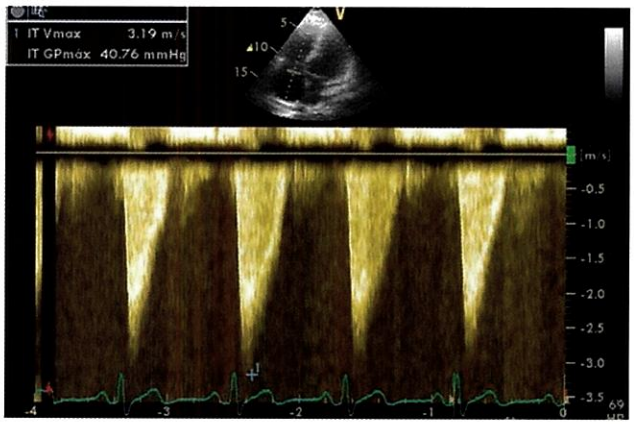


FIGURA 1.
Doppler contínuo a nivel de la válvula pulmonar. Se observa la velocidad del flujo pulmonar elevada con chorro de insuficiencia pulmonar, aumento de la densidad audiospectral y empinada pendiente de desaceleración compatible con insuficiencia pulmonar severa.

Autor para correspondencia: **Dr. Guillermo N Vaccarino.** Hospital Universitario Austral, Pilar (B1629HJ), Buenos Aires, Argentina.
e-mail: gvaccari@cas.austral.edu.ar

sadas con restricción de la movilidad y con placas blanquecinas características de este tipo de enfermedad. (**Figura 3**).
En la evolución postoperatoria presentó disfunción ventricular derecha con requerimiento de drogas inotrópicas por 24 horas. Luego la evolución fue favorable, otorgándose el alta hospitalaria el 9/02/2013.

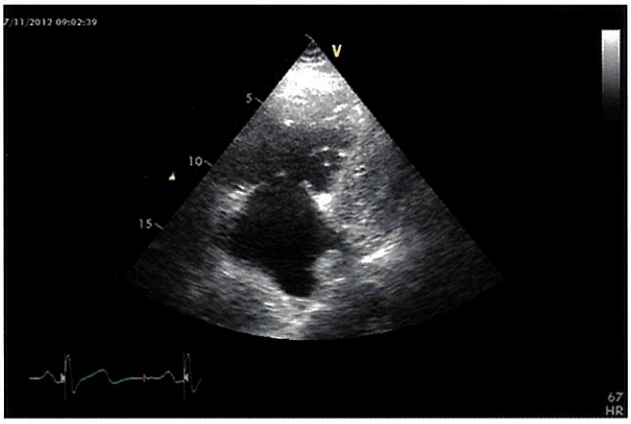


FIGURA 2.
Eje largo del ápice del ventrículo derecho. Se observa un aumento de las cavidades derechas con engrosamiento y la restricción de la apertura de la válvula tricúspide.

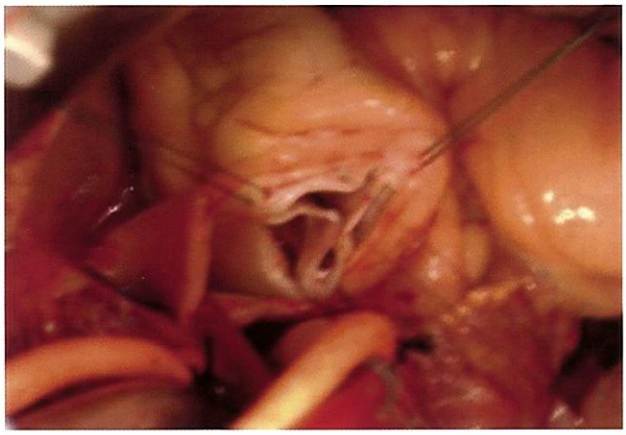


FIGURA 3.
Válvula pulmonar engrosada con placas blanquecinas causados por la enfermedad carcinoide.

El tratamiento con octeotride se realizó como profilaxis en el intraoperatorio y en el postoperatorio inmediato hasta la fecha. Actualmente el paciente se encuentra asintomático, realizando actividad diaria normal, con estudios ecocardiográficos de control, sin evidencia de valvulopatías con función ventricular derecha normal.

DISCUSIÓN

El tumor carcinoide es una patología de baja prevalencia, del 1,2 al 2,1 por 100 000 personas por año, en la población general[1]. La localización más frecuente es gastrointestinal y las metástasis ocurren a nivel hepático. Clínicamente se caracteriza por diarrea secretora, broncoespamo e hipotensión causado por sustancias vasoactivascomo: serotonina, histamina, bradiquinina y prostaglandinas.
La afectación cardíaca ocurre en el 50% de los que presentan síndrome carcinoide, y en el 20% de los casos es la forma de inicio de la enfermedad[2,3]. Usualmente los tumores carcinoides con metástasis hepática producen compromiso valvular cardíaco.
El compromiso cardíaco patognomónico se caracteriza por la presencia de placas de fibrina en el endocardio valvular. La sospecha de la afectación valvular se explicada por la presencia de fibrina y por acción directa de sustancias vasoactivas[4]. Afecta frecuentemente cavidades derechas (válvula tricuspídea y pulmonar). El compromiso valvular izquierdo ocurre en menos del 10% ya que las sustancias liberadas en el síndrome carcinoide son inactivadas a nivel de los capilares pulmonares; si existiera afectación de válvula mitral y/o aortica podría estar causada por comunicaciones interauriculares y/o interventriculares.
La manifestación clínica inicial suele ser fatiga o disnea de esfuerzo; posteriormente se manifiesta con signos de insuficiencia cardíaca derecha como ascitis, edema y caquexia cardíaca.
El rol del ecocardiograma es central en el diagnóstico y pronóstico. Los hallazgos característicos son: insuficiencia valvular tricuspidea y estenosis o insuficiencia valvular pulmonar. La frecuencia de hallazgos ecocardiográficos en un estudio de 74 pacientes evidenció insuficiencia valvular tricuspídea moderada a severa en el 90% de los casos, estenosis valvular pulmonar en el 53%, e insuficiencia valvular pulmonar en 81% de los casos. La afectación valvular izquierda (aórtica o mitral) fue del 7%, con la presencia de derrame pericárdico leve en el 14%[2].
El pronóstico del síndrome carcinoide sin tratamiento implica una sobrevida de 12-38 meses de iniciado los síntomas[5]. Cuando existe afectación cardiaca sintomática (CFIII-IV NYHA) la sobrevida media esde solo 11 meses. La mortalidad ocurre dentro del año del diagnóstico por insuficiencia cardiaca progresiva[6], es por este motivo que se plantea una estrategia quirúrgica de reemplazo valvular para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha, para mejorar la calidad de vida y el pronóstico.
El tratamiento médico indicado es con octreotide, un análogo de la somastotatina que se une a receptores y reduce los niveles de sustancias vasoactivas. La cirugía cardiovascular es el único tratamiento efectivo en pacientes sintomáticos con afectación valvular. Las indicaciones son: intolerancia al ejercicio, fatiga progresiva (como presentaba el paciente del caso clínico), y deterioro de la función ventricular derecha.
La elección del tiempo quirúrgico depende de cada paciente en particular, debe ser precoz ya que si presenta empeoramiento de la falla ventricular derecha se incrementa el riesgo postquirúrgico.
La cirugía de elección es el remplazo valvular, en presencia de afectación pulmonar. En ocasiones se puede realizar doble remplazo valvular[6]. Si la prótesis valvular es biológica tiene mayor riesgo degenerativo, inducido por el sín-

drome carcinoide. En caso que el reemplazo valvular sea mecánico, a cielo abierto o percutáneo[7], las desventajas son los riesgos de la anticoagulación en un paciente de éstas características.

El manejo, tanto en el intraoperatorio como dentro de las 48 hs del postoperatorio, consiste en la administración de octeotride endovenoso para reducir el riesgo de presentar crisis carcinoidea caracterizada por broncoespamo, arritmias, confusión, estupor e hipotensión arterial[8], ya que drogas como noradrenalina, dopamina, e isoproterenol, entre otras, pueden causar liberación de serotonina.

Destaca de este caso la rareza de la patología y la importancia del tratamiento quirúrgico precoz como única medida eficaz en pacientes con síndrome carcinoide y afectación valvular sintomática[9].

BIBLIOGRAFÍA

1. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. Cancer **1997**; 79 (4): 813-29.
2. Pellikka PA; Tajik AJ; Khandheria BK; et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. Circulation **1993**; 87 (4): 1188-96.
3. Lundin L, Norheim I, Landelius J, et al. Carcinoid heart disease: relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound-detectable cardiac abnormalities. Circulation **1988**; 77 (2): 264-9.
4. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, et al. Carcinoid Heart Disease. Circulation **2007**; 116 (24): 2860-5.
5. Connolly HM, Nishimura RA, Smith HC, et al. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. J Am Coll Cardiol **1995**; 25 (2): 410-6.
6. Connolly HM, Schaff HV, Mullany CJ, et al. Carcinoid heart disease: impact of pulmonary valve replacement in right ventricular function and remodeling. Circulation **2002**; 106 (12 Suppl 1): I51-I56.
7. Heidecker B, Moore P, Bergsland EK, Merrick SH, et al. Transcatheter pulmonic valve replacement in carcinoid heart disease. Eur Heart J Cardiovasc Imaging **2015**; May 23. [Epub ahead of print].
8. Weingarten TN, Abel MD, Connolly HM, et al. Intraoperative management of patients with carcinoid heart disease having valvular surgery: a review of one hundred consecutive cases. Anesth Analg **2007**; 105 (5): 1192-9.
9. Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid Heart Disease: From Pathophysiology to Treatment -'Something in the Way It Moves'. Neuroendocrinology **2015**; Apr 9. [Epub ahead of print].

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(2): 107-109

Caso Clínico

Flutter auricular izquierdo por circuito macro-reentrante mural: ablacion mediante aplicación focal de radiofrecuencia

Left atrial flutter by mural macroreentrant circuit: ablation by focal radiofrequency

Martin Ricardo Arceluz, Pedro Federico Cruz, Estela Falconi, José Luis Merino

Unidad de Arritmias y Electrofisiología Robotizada, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario "La Paz", Madrid, ESPAÑA

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 27 de enero de 2015
Aceptado después de revisión el 20 de febrero de 2015
Online el 30 de junio de 2015
www.revistafac.org.ar

Palabras clave:
Flutter auricular
Izquierdo
Mural

Keywords:
Atrial flutter
Left
Mural

El Dr. Arceluz recibe una beca de formación Electrofisiología Cardíaca Avanzada de la European Heart Rhythm Association, el resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESÚMEN

El aleteo auricular, es una arritmia macrorreentrante caracterizada por actividad auricular regular y constante. Presentamos el caso de una paciente de 67 años con taquicardia regular, con complejos QRS estrechos, y respuesta ventricular de 150 latidos por minutos, con longitud de ciclo (LC) de 400 ms, que requirió solo una aplicación focal de radiofrecuencia para su ablación. Por las características electrocardiográficas se diagnostico aleteo auricular atípico.

Left atrial flutter by mural macroreentrant circuit: ablation by focal radiofrequency.

ABSTRACT

Atrial flutter is a macroreentrant arrhythmia characterized by regular and consistent atrial activity. This time we present a case of a 67-year-old woman with a regular narrow tachycardia QRS complex with ventricular response of 150 beats per minute, with a cycle length (CL) of 400 ms requiring only one focal application to terminate the tachycardia. Due to the electrocardiographic features, atypical atrial flutter was diagnosed.

INTRODUCCIÓN

El aleteo auricular, es una arritmia auricular macrorreentrante caracterizada por actividad regular y constante. El aleteo auricular típico, se caracteriza por que su giro es alrededor del anillo tricuspídeo con una barrera posterior en la crista terminalis. Su sentido de giro puede ser horario o antihorario. Por el contrario, el aleteo atípico puede producirse tanto de la aurícula derecha[1] como de la aurícula izquierda[2].
El aleteo auricular izquierdo se asocia principalmente a cardiopatía estructural, hipertensión arterial, aumento del tamaño auricular y cicatrices auriculares (tanto por fibrosis en cardiopatías subyacentes o como consecuencia de procedimientos previos de ablación[3] y cirugía). Los frentes de activación pueden girar en torno a distintas estructuras anatómicas de la aurícula izquierda, como el anillo mitral y las venas pulmonares. Sin embargo en ocasiones estos frentes pueden establecerse en una pared auricular (flutter mural) girando en torno a una cicatriz. Tanto los primeros como los segundos suelen ablacionarse mediante la aplicación secuencial de radiofrecuencia desde un obstáculo anatómico a otro tratando de crear una línea de bloqueo de conducción que atraviese el circuito reentrante. Sin embargo, la aplicación lineal de radiofrecuencia pude asociarse a complicaciones y menor eficacia que una aplicación focal dirigida a un punto crítico del circuito reentrante. Presentamos un caso de una paciente con un aleteo auricular izquierdo mural que logró ser ablacionado con una sola aplicación focal de radiofrecuencia.

CASO CLÍNICO

Paciente de 67 años con antecedentes patológicos cardiovasculares de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II e insuficiencia renal crónica (IRC). Acudió al servicio de urgencias por cuadro de astenia de 48 horas de evolución.

Autor para correspondencia: **Dr. José Luis Merino.** Unidad de Arritmias y Electrofisiología Robotizada (Pl. 1ª). Hospital Universitario "La Paz" Pº de la Castellana 261. 28046 Madrid, España. *e-mail:* jlmerino@arritmias.net
Dr. Martin Ricardo Arceluz: martin_arceluz@hotmail.com // martinarceluz@gmail.com

Se le realizo una determinación analítica que revelo, leve alteración de la función renal junto con anemia leve que se interpreto como secundaria a IRC. Además se le realizo un electrocardiograma de 12 derivaciones, que evidencio una taquicardia regular de complejos QRS estrechos, con respuesta ventricular de 150 latidos por minutos, con longitud de ciclo (LC) de 400 ms. Por las características electrocardiográficas se diagnostico aleteo auricular atípico. Posteriormente se realizo cardioversión eléctrica (CVE) y se programo el alta hospitalaria con anticoagulantes orales y beta-bloqueantes como terapia farmacológica.

La paciente evolucionó con recurrencia arrítmica documentada, acudiendo nuevamente al servicio de urgencias, en esta ocasión con signos clínicos de insuficiencia cardiaca descompensada. Ante dicha evolución clínica se decidió realizar un estudio electrofisiológico (EEF) y eventual ablación del aleteo.

Estudio Electrofisiológico

Se realizó un estudio electrofisiológico y se posiciono un catéter decapolar en el seno coronario y un catéter bipolar de fijación activa en el lado derecho del septo interaurícular. Se realizó cateterismo transeptal mediante punción única y se emplazo en la aurícula izquierda (AI) un catéter de ablación, junto con un catéter de 24 polos (multipolar) que se ubico alrededor del anillo mitral. Se realizó reconstrucción anatómica 3D mediante un sistema de navegación electroanatómico (NavX Velocity©, St Jude Medical). Posteriormente se realizo estimulación auricular continua con trenes de 290 ms desde el seno coronario distal, lográndose inducir una taquicardia regular de QRS angosto, de LC de 430 ms, con activación más precoz en el seno coronario. Desde el mismo seno coronario distal se realizaron maniobras de encarrilamiento, obteniéndose un intervalo post-estimulación de 540 ms. Durante la taquicardia se observaron potenciales fragmentados anchos mediodiastólicos en los bipolos distales del catéter multipolar compatibles con un canal de conducción lenta en el techo de la AI (***Figura 1***). Luego se liberaron extraestimulos únicos desde este sitio, revirtiendo el aleteo auricular a ritmo sinusal sin aparente captura de los extraestímulos (estímulos no propagados - ***Figura 2***). A continuación, se realizo cartografía de encarrilamiento, realizándose un mapa de ciclos de retorno que demostró un pequeño circuito macrorreentrante mural en el techo de la AI (***Figura 3***) frente a la salida de la vena pulmonar superior izquierda (***Figura 4***). Se realizó una aplicación focal de radiofrecuencia (RF) en dicho sitio, con terminación de la taquicardia a los 10 segundos (***Figura 5***) de iniciada esta. Posteriormente, se realizaron aplicaciones de radiofrecuencia de seguridad durante 4 minutos. Se intento re-inducir la taquicardia, sin lograrlo y se dio por terminado el procedimiento.

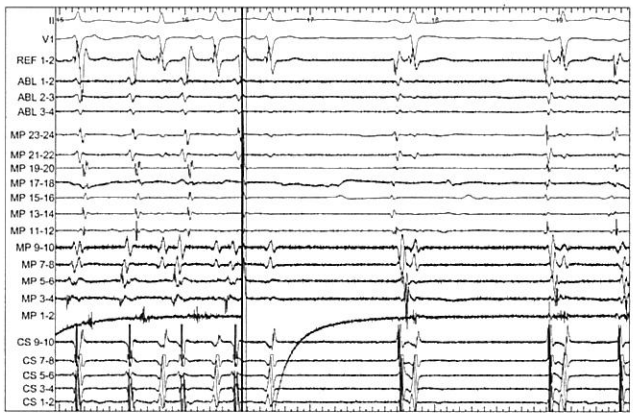


FIGURA 1.

Registros intracavitarios y derivaciones de superficie V1 y DII. Aleteo auricular izquierdo que revierte con un extraestímulo único sin aparente captura y liberado en la zona compatible con canal de conducción lenta.



FIGURA 2.

Registros intracavitarios de la AI, el SC y derivación de superficie V1. Señalado con flechas se muestran electrogramas mesodiastólicos compatibles con zona de conducción lenta.

DISCUSIÓN

La mayoría de los flutter auriculares izquierdos descritos involucran estructuras amplias anatómicas como el anillo mitral o las venas pulmonares. Este caso muestra como en ocasiones, el circuito reentrante puede ser pequeño y su punto crítico estar localizado sobre una pared de la aurícula izquierda[4]. Otro dato interesante del caso clínico presentado es que el catéter de 24 polos, puede aportar información adicional con respecto solo al registro del catéter de ablación. En nuestro caso el catéter de ablación, cuando fue posicionado en la zona donde finalmente se aplico radiofrecuencia, no registraba potenciales, lo que podría explicarse por una orientación diferente al de 24 polos o por un mayor tamaño de los electrodos. Otra herramienta que puede aportar información es la realización de un mapa de ciclo retorno, el cual consiste en el encarrilamiento de la taquicardia desde diferentes sitios de la estructura anatómica involucrada, en este caso la aurícula izquierda. A continuación, se miden los intervalos post-estimulación (ciclos de retorno). Luego los valores obtenidos de los distintos ciclos de retorno, por

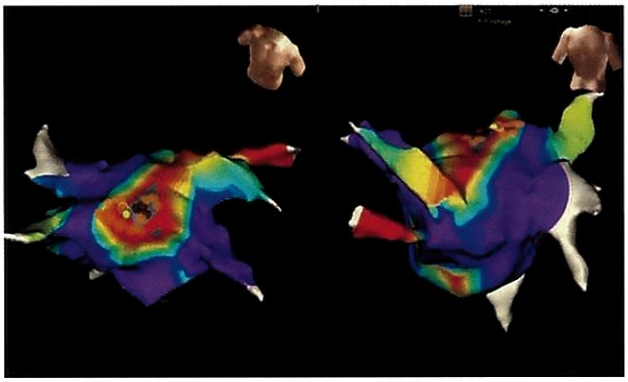


FIGURA 3.
Mapa de activación de aurícula izquierda obtenido durante la taquicardia. Esfera amarilla: Sitio de cese de la taquicardia con extraestímulos no propagados. Círculos marrones: Lesiones de RF que terminaron el aleteo. Círculos naranjas: Lesiones de RF de seguridad.



FIGURA 5.
Cese de la taquicardia durante la aplicación de RF en la zona de canal de conducción lenta.

medio de una escala confeccionada por nuestro centro, se ingresan al mapa de activación del sistema de navegación. De esta manera, se puede traducir visualmente los valores de los ciclos de retorno sobre la anatomía y establecer la disposición del circuito de la taquicardia.
Finalmente la estimulación con extraestímulos únicos en la zona del canal de conducción lenta puede terminar con la

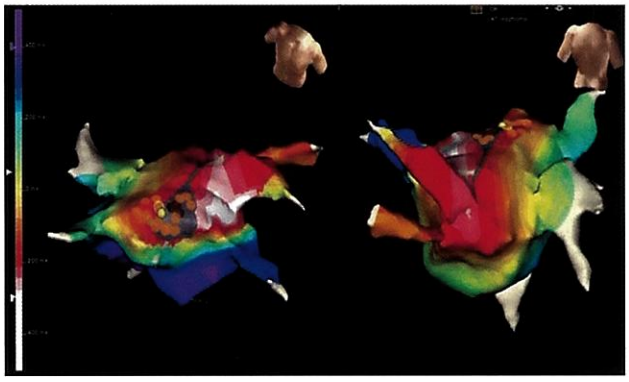


FIGURA 4.
Mapa de encarrilamiento y ciclos de retorno durante el aleteo auricular izquierdo. La zona blanca corresponde a un ciclo de retorno igual a la LC del aletero (diferencia de 0 ms). La zona roja corresponde a una diferencia de CR de (+) 10. La zona rosa corresponde a una diferencia de CR de (+) 20. La zona morada corresponde a una diferencia de CR de (+) 150.

taquicardia sin aparente captura del resto de las aurículas[5,6]. Esto se debe a la colisión del frente estimulado con el de la taquicardia dentro del canal existente en la cicatriz. Este hallazgo es muy predictivo de que el punto de estimulación se encuentra en una "zona protegida" aunque se desconoce su sensibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang Y, Cheng J, Bochoeyer A, et al. Atypical right atrial flutter patterns. Circulation **2001**;103: 3092-8.
2. Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, et al. Mapping and ablation of left atrial flutters. Circulation **2000**; 101: 2928.34.
3. Mesas CE, Pappone C, Lang CC, et al. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: electroanatomic characterization and treatment. J Am Coll Cardiol **2004**; 44: 1071-9.
4. Fukamizu S, Sakurada H, Hayashi T, et al. Macroreentrant atrial tachycardia in patients without previous atrial surgery or catheter ablation: clinical and electrophysiological characteristics of scar-related left atrial anterior wall reentry. J Cardiovasc Electrophysiol **2013**; 24 (4): 404-12.
5. Biviano A, Garan H, Rosenbaum M. Electrophysiologic characteristics of atrial tachyarrhythmias in patients with tetralogy of Fallot and pulmonic stenosis: Importance of cavotricuspid isthmus ablation. Circulation **2006**; 114: II–703.
6. Nakagawa H, Shah N, Matsudaira K, et al. Characterization of reentrant circuit in macroreentrant right atrial tachycardia after surgical repair of congenital heart disease: isolated channels between scars allow "focal" ablation. Circulation **2001**;103: 699-709.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(2): 110-111

Imágenes

Síndrome de Wellens. Alto riesgo electrocardiográfico de infarto agudo de miocardio

Wellens' Syndrome

Oscar A Pellizzón[1], Cecilia Andreani[2], Martín Najenson[3]

Hospital Provincial del Centenario. Rosario[1-3]. Facultad Ciencias Médicas, UNR[2]

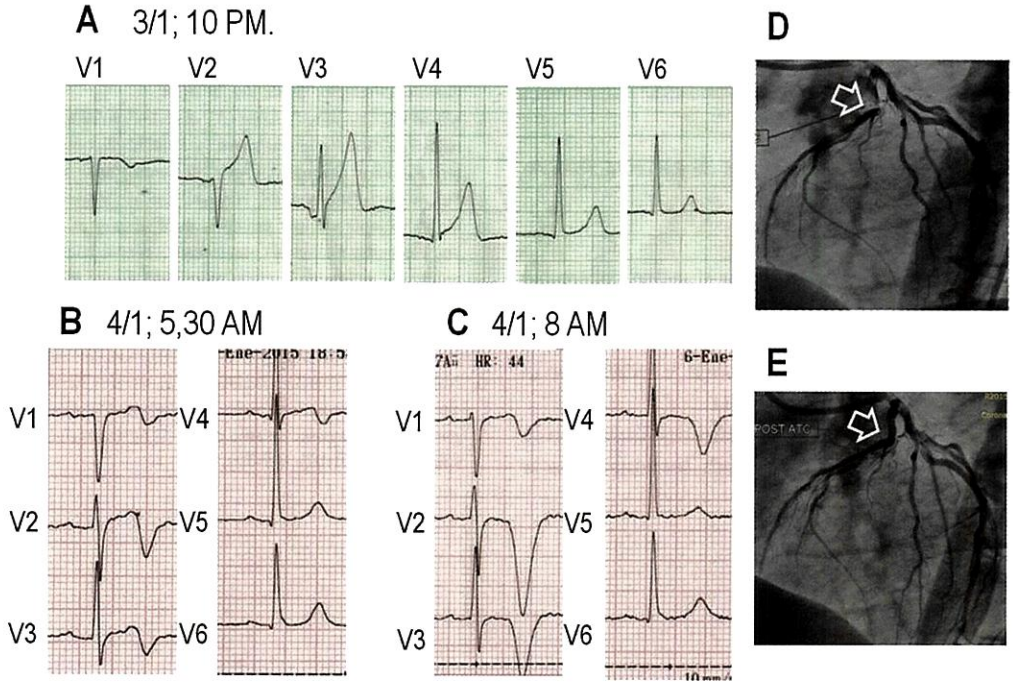
INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 25 de febrero de 2015
Aceptado después de revisión el
21 de marzo de 2015
Online el 30 de junio de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

El síndrome de Wellens descripto en 1982[1] se caracteriza por una historia de angina de pecho, cambios electrocardiográficos (ECG) durante el período asintomático e identificación de una estenosis crítica de la arteria coronaria descendente anterior[2] con riesgo de infarto agudo de miocardio anterior extenso[3].

Presentamos un paciente de 47 años, tabaquista y sin otro factor de riesgo para enfermedad coronaria. A las 10 AM del día anterior al ingreso había presentado angina de reposo durante 20 minutos y cedido espontáneamente. Posteriormente, a las 10 PM nuevo episodio que cedió con nitroglicerina sublingual y aspirina y un **ECG** con mínima elevación del ST de V1-V3 **(Figura 1 A)** por lo que es derivado a nuestro hospital. Al ingreso (3 AM) se encontraba



Autor para correspondencia: **Dr. Oscar A. Pellizzón.** Unidad Coronaria. Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe. Pasco 1315 2° A. Rosario (2000). Santa Fe. *e-mail:* opeli@fibertel.com.ar

asintomático y examen físico normal. A las 5,30 AM se observa en el ECG ondas T bifásicas V1-V4 **(Figura 1 B)**, decidiéndose realizar una cinecoronariografía de urgencia. En la evolución se observa ondas T profundamente negativas en las mismas derivaciones **(Figura 1 C)** con ausencia de ondas Q patológicas, compatible con síndrome de Wellens[4].
La **cinecoronariografía** mostró una lesión crítica del 95% en el tercio medio de la arteria descendente anterior **(Figura 1D)**, considerándose a esta culpable del evento; y una lesión severa del 80% en el segmento medio de la arteria coronaria derecha (no mostrada). Se practicó intervención percutánea a ambas lesiones con implante de sendos *stents* metálicos, con revascularización óptima de ambos vasos. Se muestra la secuencia post implante en la arteria descendente anterior **(Figura 1 E)**.
Las imágenes ECG muestran la evolución como un continuo de los dos patrones (tipo I y II) de este síndrome[5].
Se debe enfatizar la importancia clínica del síndrome de Wellens como marcador ECG útil de una obstrucción crítica de la arteria descendente anterior, y tener presente que la realización de ECG seriados facilitan su diagnóstico. Su observación indica intervencionismo de urgencia y estrategias de revascularización para evitar graves complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Zwaan C, Bär WHM, Wellens HJJ. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in the left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. Am Heart J **1982**; 103: 730-6.
2. De Zwann C, Bar FW, Janssen JH, et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. Am Heart J **1989**; 117: 657-65.
3. Kannan L, Figueredo VM. Wellens' syndrome. N Engl J Med **2015**; 372 (1): 66.
4. Tatli E, Aktoz M. Wellens syndrome: The electrocardiographic finding that is seen as unimportant. Cardiol J **2009**; 16: 73-5.
5. Araújo MAL, Fank CD, Penedo CT, et al. Síndrome de Wellens. Rev Bras Cardiol **2010**; 23: 365-8.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(2): 112-113

Exclusivo Online

Foro de Expertos en Hipertensión Arterial. 2014

Expert Forum on arterial hypertension. 2014

Federación Argentina de Cardiología

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 5 de marzo de 2015
Aceptado después de revisión el
21 de marzo de 2015
Online el 30 de junio de 2015
www.revistafac.org.ar

Coordinador
Mario Benderrsky *(Córdoba)*

Integrantes del foro de expertos
José Alfie *(Buenos Aires)*
Gustavo Blanco *(Mar del Plata)*
Alberto Cafferata *(Buenos Aires)*
Fabiana Calabria *(Buenos Aires)*
Alejandro Decerchio *(Corrientes)*
Mónica Díaz *(Buenos Aires)*
Hernán Gomez Llambi *(Buenos Aires)*
Alcides Greca *(Rosario)*
Alejo Grose *(Tucumán)*
Roberto Ingaramo *(Chubut)*
Luis Juncos *(Córdoba)*
Daniel Lagreca *(Buenos Aires)*
Claudio Majul *(Buenos Aires)*
Marcos Marin *(Buenos Aires)*
Marcelo Orias *(Córdoba)*
Olga Páez *(Buenos Aires)*
Roberto Parodi *(Rosario)*
Juan Carlos Pereyra Redonde *(Buenos Aires)*
Raúl Perret *(Chaco)*
Daniel Piskorz *(Rosario)*
Jorgelina Presta *(Rosario)*
Luis M Pupi *(Buenos Aires)*
Alberto Re *(La Plata)*
Pablo Rodríguez *(Buenos Aires)*
Pedro Rumi *(Salta)*
Eduardo Rusak *(Buenos Aires)*
José Soler *(Buenos Aires)*
Alberto Villamil *(Buenos Aires)*
Julián Volmaro *(Córdoba)*
Judith Zilberman *(Buenos Aires)*

RESÚMEN

La Hipertensión Arterial (HTA) es un factor de riesgo de extrema importancia para insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, cardiopatia isquémica y accidente cerebrovascular a pesar de conocerse cada vez más sobre la fisiopatología y terapéutica de esta entidad.

La investigación en el campo de la HTA es muy rica, y son numerosos los trabajos que se conocen casi diariamente, en un claro intento de comprender mejor esta entidad y poder manejarla exitosamente. Sin embargo, los objetivos de prevención de la HTA y de la enfermedad vascular no se cumplen en forma satisfactoria, en parte porque existe pobre control de la HTA en todo el mundo, y en parte por la presencia de un riesgo residual, desmedido, aún en pacientes bien controlados.

Distintas investigaciones generan inquietudes y marcan las líneas de investigación de detalles que aún son incógnitas no aclaradas. En ese contexto existen controversias o temas en los que no existe acuerdo por resultados no concluyentes y a veces discordantes. Los resultados de distintas investigaciones aclaran dudas, pero también generan interrogantes y crean controversias que será interesante que los expertos discutan. La mayor parte de las veces de esas discusiones surgen nuevas ideas, que inducen a la planificación de nuevos ensayos que buscan aclarar estas dudas.

Para abordar algunas de estas controversias en el campo de la hipertensión arterial, un Grupo de Trabajo de Expertos Argentinos se reúnen en este ***Foro de Expertos de HTA* 2014**. Las conclusiones de estos Expertos se presentan en este documento.

ABSTRACT

Arterial Hypertension is a risk factor of extreme importance to heart failure, renal failure, ischemic heart disease and stroke, despite increasingly known about the pathophysiology and therapy of this entity.

Research in this field is very rich, and a great number of investigations are published almost daily in a clear attempt to better understand this condition and to manage it successfully. However, the aims of preventing hypertension and vascular disease have not been successfully achieved, partly because there is poor control of hypertension worldwide, and partly because a great residual risk exist even in well-controlled patients.

Many studies raise concerns and guide the research in ways that are still unknown. In this context there are controversies and issues where there is no agreement by conflicting and sometimes inconclusive results. Some researchs clarify doubts, but also raise questions and create controversy that will be interesting to be discussed by the experts. Most of the time, these discussions generate new ideas and new clinical trials in order to clarify these doubts.

To address some of these controversies in the field of arterial hypertension, a Task Force group of Argentine Experts meet at the ***2014 HTN Expert Forum***. Experts conclusions reached are presented in this document.

Autor para correspondencia: **Dr. Mario Benderrsky.** Derqui 259 Carlos Paz (5152) Córdoba, Argentina
e-mail: bendersky@arnetcomar

Esta reunión de expertos se pudo concretar con el apoyo irrestricto de Laboratorios Casasco. *With unrestricted support of Laboratorio Casasco*

CONTENIDO

Controversias en HTA 2014

MESA 1

Psiquis en la génesis, seguimiento y tratamiento de la hipertensión arterial. Estrés, depresión y efectos cardiovasculares de psicofármacos e interacciones con antihipertensivos. Benzodiazepinas en hipertensión arterial resistente, y/o en crisis hipertensiva. ***Bibliografía sugerida.***
Zilberman J, Pupi L, Re A, Rusak E, Ingaramo R, Grosse A, Greca A.

MESA 2.

Screening y tratamiento de HTA secundaria, a quienes?, Como?, Cuando?, Apnea del sueño, relación etiológica con HTA, riesgo, como se trata; denervación renal, cirugía bariátrica, estimulación barorreceptores. ***Bibliografía sugerida.***
Marin M, Soler J, Perret R, Piskorz D, Páez O.

MESA 3.

Frecuencia cardíaca y su relación con el riesgo CV, en normotensos, en HTA, durante el ejercicio, en HTA resistente, en la genesis de la HTA, como marcador simpático,marcador de preHTA, descenso nocturno, cuando es necesario tratarla. ***Bibliografía sugerida.***
Presta J, Blanco G, Gomez Llambí H, Majul C, Orías M, Volmaro J.

MESA 4.

Efectos metabólicos e hidroelectrolíticos de las drogas antihipertensivas. ***Bibliografía sugerida.***
Calabria F, Díaz M, Alfie J, Cafferata A, Parodi R, Pereira Redondo J.

MESA 5.

Nuevas Guías para el tratamiento de las dislipemias, sobre todo hipercolesterolemia. Estatinas a todos los hipertensos?. Existen grupos de hipertensos con indicaciones especiales?. En qué grupos de hipertensos se deben preferir otros hipolipemiantes?. Existen interacciones de importancia clínica entre hipolipemiantes y antihipertensivos?. ***Bibliografía sugerida.***
Rodriguez P, Villamil A, La Greca D, Rumi P, Juncos L, De Cerchio A.

MESA 6.

Nuevas conductas en HTA del embarazo, diagnóstico, tratamiento. Que fármacos antihipertensivos se pueden utilizar en embarazo y lactancia. ***Bibliografía sugerida.***
Blanco G,Páez O, Presta J, Pupi L, Rusak E, Zilberman J.

MESA 7.

Una serie de sustancias se han incluido en la etiología de la que hoy llamamos HTA esencial**: péptidos natriureticos, grelina, RHO kinasa, endotelinas, renalasa, in**terleucinas, vasopresina, ACE2, adipocinas, adiponectina, leptina, vitaminas, distintas angiotensinas, cininas, PG, Soluble plasma ST2, corin, sistema de urotensina II, alabandina, receptor MAS. ¿se podrían elegir 6-7 de ellas y explicar su posible rol?. ***Bibliografía sugerida.***
Rodriguez P, Piskorz D, Rumi P, La Greca R, Cafferatta A, Juncos L.

MESA 8.

Sensibilidad a la sal. Significado. Cómo medirla?. El MAPA, puede ayudar a sospecharla?, aplicación práctica, hay curva J para las dietas hiposódicas?. Se debe medir el Na urinario?, Cuando?. ***Bibliografía sugerida.***
Ingaramo R, Orías M, Pereira Redondo J, Soler J, Volmaro J.

MESA 9.

Arritmias en hipertension arterial. Frecuentes?, Secundarias a hipertrofia ventricular izquierda?, Fibrilacion auricular y dilatacion auricular. Nuevos anticoagulantes orales (Dbigatran, Rivaroxaba, Apixaban). Bloqueo del sistema SRAA como intervención antiarritmica. ***Bibliografía sugerida.***
De Cerchio A, Gomez Llambi H, Grosse A, Majul C, Marin M, Perret R, Re A.

MESA 10.

¿Hay diferencias importantes entre el JNC 8, y las Guías Europeas o Argentinas?, ¿Qué puntos discordantes pueden modificar las conductas diagnósticas y/o terapéuticas?. ***Bibliografía sugerida.***
Díaz M, Calabria F, Alfie J, Villamil A, Parodi R, Greca A.

Lea el texto completo del desarrollo de estas mesas en la versión electrónica de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología en: **www.revistafac.org.ar**

Artículo Especial

Posición del Comité de Epidemiología y Prevención Cardiovascular de la Federación Argentina de Cardiología en reunión conjunta con Expertos en Lípidos, acerca de las nuevas Guías ACC/AHA 2013, *(American College of Cardiology / American Heart Association)* y las Guías NICE 2014 *(National Institute for Health and Care Excellence)* para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Coordinadores: Mildren del Sueldo (Villa María,Córdoba), Alberto Lorenzatti (Córdoba)

Grupo de Trabajo: Gustavo Alcalá (San Juan), Pablo Corral (Mar del Plata, Buenos Aires) Carlos Cuneo (Salta), José Francisco de Rosa (Tucumán), Alfredo Lozada (Ciudad Autónona de Buenos Aires), Juan Carlos Rivas (Rosario)

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Según la 3° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo y otros relevamientos epidemiológicos, entre el 30 y 50% de la población argentina, padece de alguna forma de dislipidemia. Por ser este uno de los principales factores de riesgo para enfermedad cardio y cerebrovascular ateroesclerótica (ECVA), cobra vital importancia el tratamiento de dichas alteraciones con el objetivo de prevenir el desarrollo y las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, que es la principal causa de morbimortalidad en nuestro país (**Figura 1**).

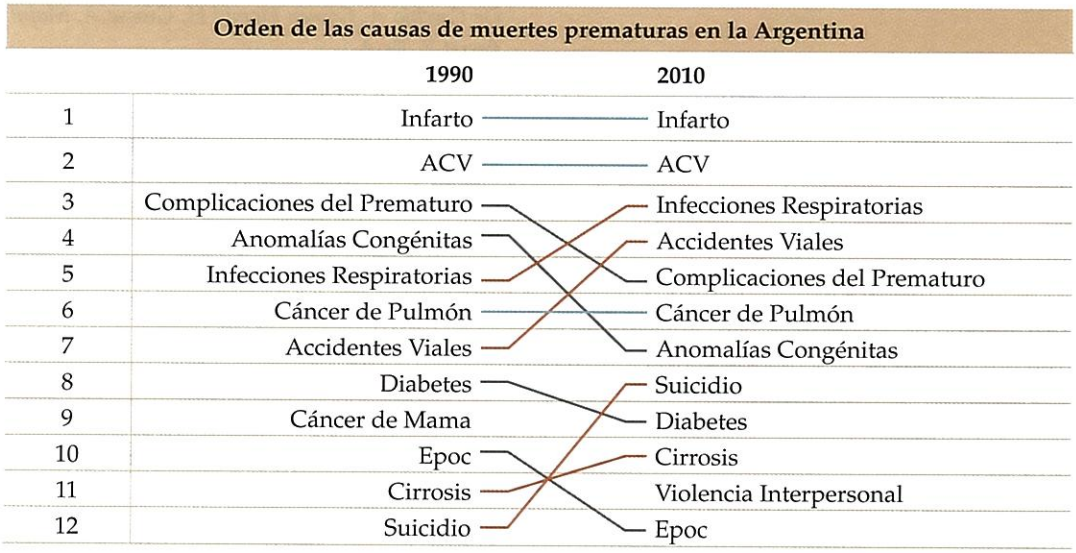
Las Guías son una versión simplificada y normatizada, sobre cómo debe ser la práctica clínica, con el objeto de reducir la complejidad del abordaje y guiar a los profesionales en la interpretación de los estudios y la evidencia publicada.

¿Para qué son? Para mejorar los resultados, reducir costos y facilitar la tarea médica en la atención de la salud. También para cambiar procesos incorrectos o incorporar nuevas técnicas dando un marco de referencia de cuáles son los procesos aceptables y cuáles no.

¿A quiénes van dirigidas las Guías? A los médicos generalistas tanto como a los especialistas en el área donde se producen dichas recomendaciones.

¿Cómo se hacen? Su elaboración se basa en un proceso centrado en aspectos técnicos que categorizan la calidad de la evidencia diagnóstica y terapéutica.

Principales Causas de Muerte en Argentina
Cambios en 20 años



The Lancet, Dec 2012

FIGURA 1.

La mortalidad de origen cardio y cerebrovascular sigue siendo la principal causa de muerte en la Argentina, pese a existir cambios y modificaciones en las demás causas.

Por lo general un panel de expertos formula preguntas críticas que dan lugar a la generación de respuestas en base a los grados de evidencia disponible.
Finalmente suelen ser sometidas a una revisión externa para luego realizar su publicación y divulgación, generalmente con apoyo gubernamental.

La acumulación de un fuerte cuerpo de evidencia sobre la intervención hipolipemiante moderna, ha llevado a la necesidad de la reciente actualización de las principales Guías internacionales, **ESC** 2011 (*European Society of Cardiology*), **IAS** 2013 (*International Atherosclerosis Society*), **ACC** (American College of Cardiology) / **AHA** (American Heart Association) 2013 y **NICE** (*National Institute for Health and Care Excellence*) 2014. Alguna de ellas como la norteamericana, planteó fuertes cambios de paradigma, lo cual ha generado controversias y cierta confusión en muchos profesionales acerca del enfoque a seguir. Es por ello que la Federación Argentina de Cardiología presenta este documento, esperando que el mismo sea de utilidad para la aplicación práctica de los nuevos conocimientos.

GUÍAS DEL ACC/AHA 2013

El **NIH** (*National Institute of Hea*lth), a través de su Instituto de Medicina (IOM) realizó una declaración señalando que existió un déficit de calidad en las Guías anteriores (**ATP III**) por lo que existía la necesidad de perfeccionar el proceso de elaboración de las Guías.
El panel de expertos del **ACC/AHA** 2013, incluyo 16 miembros del Instituto Nacional de la Salud (NIH), además de 23 expertos revisores y representantes de las agencias reguladoras.

Puntos distintivos de las nuevas Guías
Esta nueva Guía contiene cambios sustanciales respecto de las anteriores recomendaciones.
En primer lugar centran la intervención hipolipemiante de modo casi excluyente en las estatinas, que como sabemos, son uno de los grupos de drogas más efectivas y seguras en la prevención cardiovascular y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, sustentado por una sólida evidencia, aportada por numerosos estudios clínicos randomizados y controlados (ECRC).
En segundo lugar y constituyendo una modificación categórica, no se recomiendan metas u objetivos terapéuticos para LDL colesterol ni tampoco para No-HDL colesterol, bajo la visión - de acuerdo al Comité de Expertos intervinientes - de que los clásicos objetivos terapéuticos o puntos de corte numéricos, carecen de evidencia, ya que no existe consenso suficiente en los ECRC para avalar dicha estrategia. Además, el cumplimiento de las metas terapéuticas planteadas por las Guías previas (ATP III) y otras Guías internacionales similares, fue y es claramente insuficiente.

El panel de expertos siguió las recomendaciones del Instituto Nacional de Medicina por lo que consideró sólo la evidencia aportada principalmente por los ECRC, por artículos de revisión sistemática y por meta-análisis de los ECRC, incluyendo eventos duros como puntos finales preespecificados y no los análisis post-hoc.

Las nuevas Guías identifican 4 grupos de individuos, en los que la evidencia de los ECRC, demostró que el empleo de estatinas redujo el riesgo de eventos CV ateroscleróticos, incluyendo enfermedad coronaria, muerte cardiovascular, stroke fatal y no fatal, a saber (**Figura 2**).

Grupo 1 (G1): *Sujetos con enfermedad CV aterosclerótica manifiesta: síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina estable/inestable, revascularización miocárdica o de otros territorios arteriales, stroke, ataque isquémico cerebral transitorio (AIT) y enfermedad arterial periférica de origen aterosclerótico. Se excluyen pacientes con insuficiencia cardiaca clase II-IV (New York Heart Association) o en tratamiento con hemodiálisis, por no haberse demostrado claro beneficio con la utilización de estatinas.*

Grupo 2 (G2): *Sujetos con hipercolesterolemia primaria (colesterol LDL ≥190 mg/dL).*

Grupo 3 (G3): *Sujetos con diabetes, de 40 y 75 años, y con LDL colesterol entre 70 y 189 mg/dL, sin enfermedad CV manifiesta.*

Grupo 4 (G4): *Sujetos entre 40 y 75 años de edad, sin enfermedad CV manifiesta o diabetes, con colesterol LDL entre 70 a 189 mg/dL y con riesgo de enfermedad CV a 10 años ≥ 7,5%, utilizando el nuevo score de riesgo que proponen estas Guías denominado Ecuación Poblacional Conjunta (EPC).*

Los sujetos en el G4, que se benefician con la intervención de las estatinas, son identificados por la EPC como aquellos con un riesgo a 10 años igual o superior a 7,5%, lo cual sería equivalente a ≥20% del clásico score de Framingham.

Como se mencionó, la Guía **ACC/AHA** 2013 no se focaliza en objetivos de LDL colesterol ni de No-HDL colesterol como metas terapéuticas, bajo la óptica de que no existe suficiente evidencia para continuar promoviendo dicha recomendación. En su lugar recomienda la utilización correcta de estatinas, en la máxima dosis tolerada posible, para reducir el riesgo en los grupos en que existe probado beneficio con dicha terapéutica.

Esta Guía no recomienda otras intervenciones farmacológicas en monoterapia o combinadas con estatinas ya que no han demostrado hasta aquí, beneficios claros en la reducción de eventos CV. Esto configura un cambio sustancial respecto de ATP III y otras Guías internacionales como la **ESC** (*European Society of Cardiology*) y la **IAS** (*International Atherosclerosis Society*).

Se sugieren dos tipos de intervención con estatinas: alta y moderada intensidad de tratamiento. Alta intensidad de

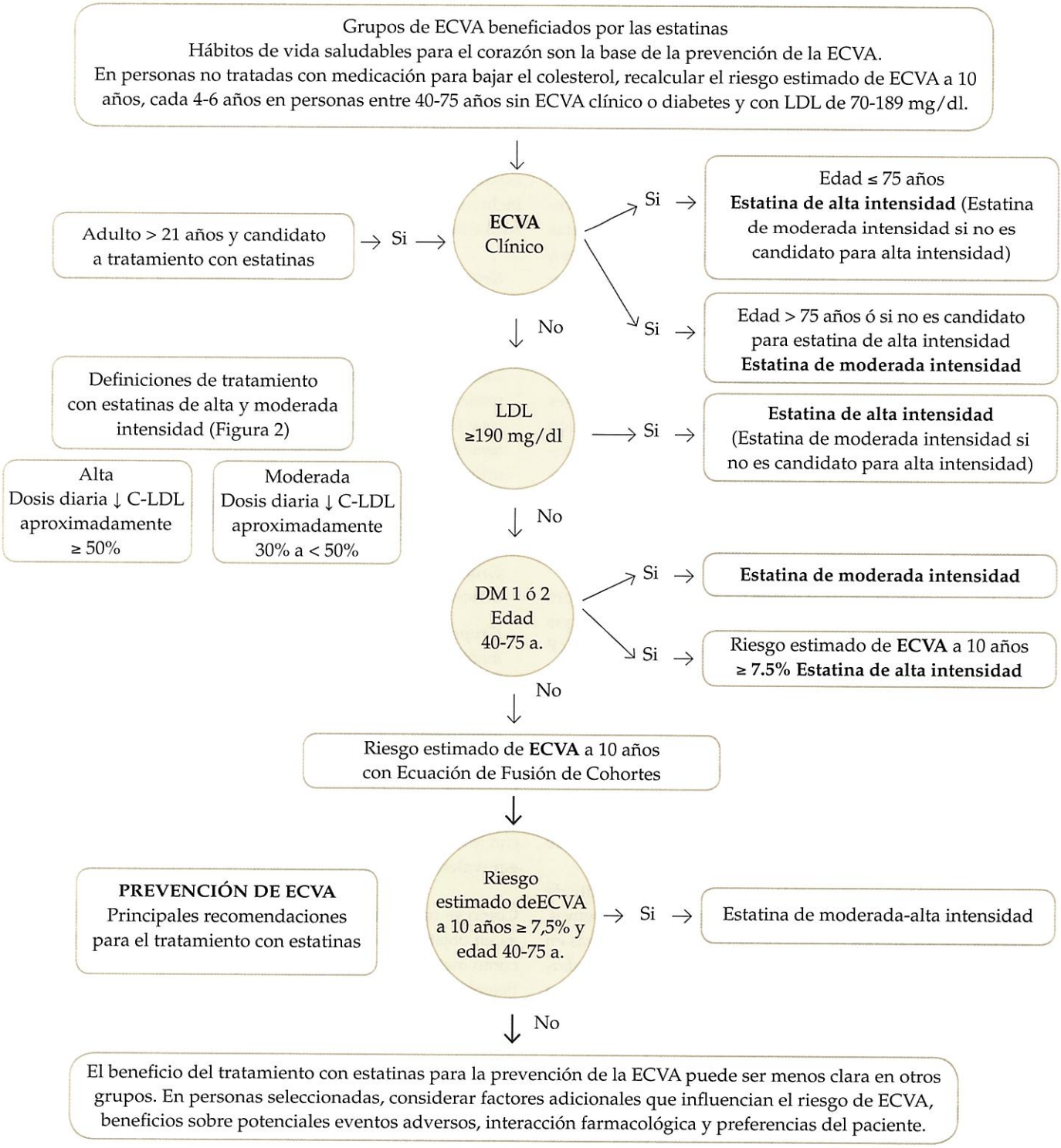


FIGURA 2.

Algoritmo propuesto por la guía ACC/AHA para la indicación de estatinas. (ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica).

tratamiento se define como la dosis necesaria para disminuir el colesterol LDL ≥50%. Por su parte, moderada intensidad de tratamiento está definida como la dosis necesaria para bajar el LDL-C entre 30 a 49%.

En pacientes con enfermedad CV ≤75 años se indica recibir tratamiento intensivo con estatinas. En cambio para pacientes >75 años, o que por otra causa no sean candidatos para un régimen intensivo con estatinas, se indica un régimen de moderada intensidad. (**Figura 3**).

Se recomienda el uso del nuevo score de riesgo Ecuación Poblacional Conjunta (EPC), para el cálculo del riesgo de enfermedad CV a 10 años en ambos sexos y diferentes etnias, principalmente caucásicos y afro-americanos, siendo imprecisos para otras étnias como hispánicos, asiáticos o indo-americanos.

En sujetos con colesterol LDL ≥190 mg/dL se debe indicar terapéutica intensiva con estatinas -o intensidad moderada- salvo que existan motivos que lo contraindiquen. Otros fármacos hipolipemiantes pueden ser considerados cuando las estatinas sean insuficientes, dada la gravedad de este tipo de dislipidemias primaria.

En aquellos individuos no incluidos en los 4 grupos de indicación terapéutica con estatinas o en pacientes cuyo riesgo a 10 años sea <7.5% o cuando la decisión presenta dudas, se sugiere evaluar otros elementos como historia familiar de enfermedad CV prematura, LDL-C ≥160 mg/dL, PCR ultrasensible ≥ 2mg/L, score de calcio coronario ≥300 unidades Agatston ó índice tobillo-brazo ≤0.9. Asimismo se puede evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo, o sea a 30 años. Todo ello debe ser considerado cuando no sea clara la indicación terapéutica. Las nuevas Guías tampoco recomiendan iniciar estatinas en sujetos con insuficiencia cardiaca sistólica (clases II-IV de la NYHA) o en aquellos individuos bajo tratamiento de hemodiálisis.

Estilo de Vida: Esta Guía promueve una fuerte adherencia a dieta cardiosaludable, hábitos de ejercicio físico regular, cesación tabáquica y mantenimiento de un peso adecuado como pilares fundamentales en promoción de la salud y reducción del riesgo CV, los cuales se deben iniciar y continuar en forma independiente.

Las Guías **ACC/AHA** 2013 plantean para el seguimiento de la respuesta terapéutica y la adherencia al tratamiento el algoritmo propuesto en la **Figura 4**.

FUNDAMENTOS QUE SUSTENTAN LOS CAMBIOS

Diferentes autores como Rodney, entre otros, han argumentado las razones para quitarle énfasis a las metas de LDL-C, en virtud de que no existe evidencia científica suficiente que respalde el tratamiento con objetivos de LDL-C. De hecho, no existen estudios clínicos randomizados y controlados que evalúen el beneficio del tratamiento basado en metas. En los estudios clínicos realizados con dosis fijas de estatinas se logró descenso de LDL-C y se demostró beneficios en términos de reducción del riesgo. En otros estudios con fármacos no estatínicos no se logró demostrar reducción del riesgo pese al descenso del LDL. Así el dogma clásico de alcanzar metas terapéuticas carece de estudios que apoyen la pertinencia de dicho concepto.

Además las estatinas demostraron en numeorosos estudios poseer efectos más allá del descenso del LDL colesterol, conocidos como efectos pleiotrópicos. En este aspecto, las dosis altas de estatinas han demostrado bajar el riesgo cardiovascular aún más de lo logrado con dosis menores. Por lo tanto, la evidencia respalda el uso de estatinas para reducir el riesgo cardiovascular en lugar de titular hacia una meta terapéutica de LDL-C.

Guías ACC/AHA de hipercolesterolemia: indicaciones e intensidad del tratamiento con estatinas

	Intensidad del tratamiento con estatinas		
	Alta	Moderada	Baja
Cantidad aproximada de disminución C-LDL	≥ 50%	30% - 49%	< 30%
Indicaciones	ECVA clínica, edad <75 a.	ECVA clínica, edad ≥ 75 a.	Ninguna
	C-LDL ≥190 mg/dl	C-LDL ≥190 mg/dl (si no es capaz de tolerar estatina de alta intensidad)	
	Con diabetes, edad 40-75 a., con LDL 70-189 mg/dl y riesgo de ECVA a 10 a. ≥ 7.5%	Sin diabetes, edad 40-75 a., con LDL 70 - 189 mg/dl y riesgo de ECVA a 10 a. ≥ 7,5% *	
Ejemplos	Atorvastatina 40-80 mg	Atorvastatina 10-20 mg	*Simvastatina 10 mg*
	Rosuvastatina 20-*[40]* mg	Rosuvastatina *[5]*-10 mg	Pravastatina 10-20 mg
		Simvastatina 20-40 mg	Lovastatina 20 mg
		Pravastatina 40-*[80]* mg	*Fluvastatina 20-40 mg*

FIGURA 3.
Indicaciones, intensidad y opciones para el tratamiento con estatinas.
* Para este grupo el médico debe decidir entre tratamientos con estatinas de moderada y alta densidad.
Dósis de estatinas aprobadas por FDA pero no testeadas en ECCR

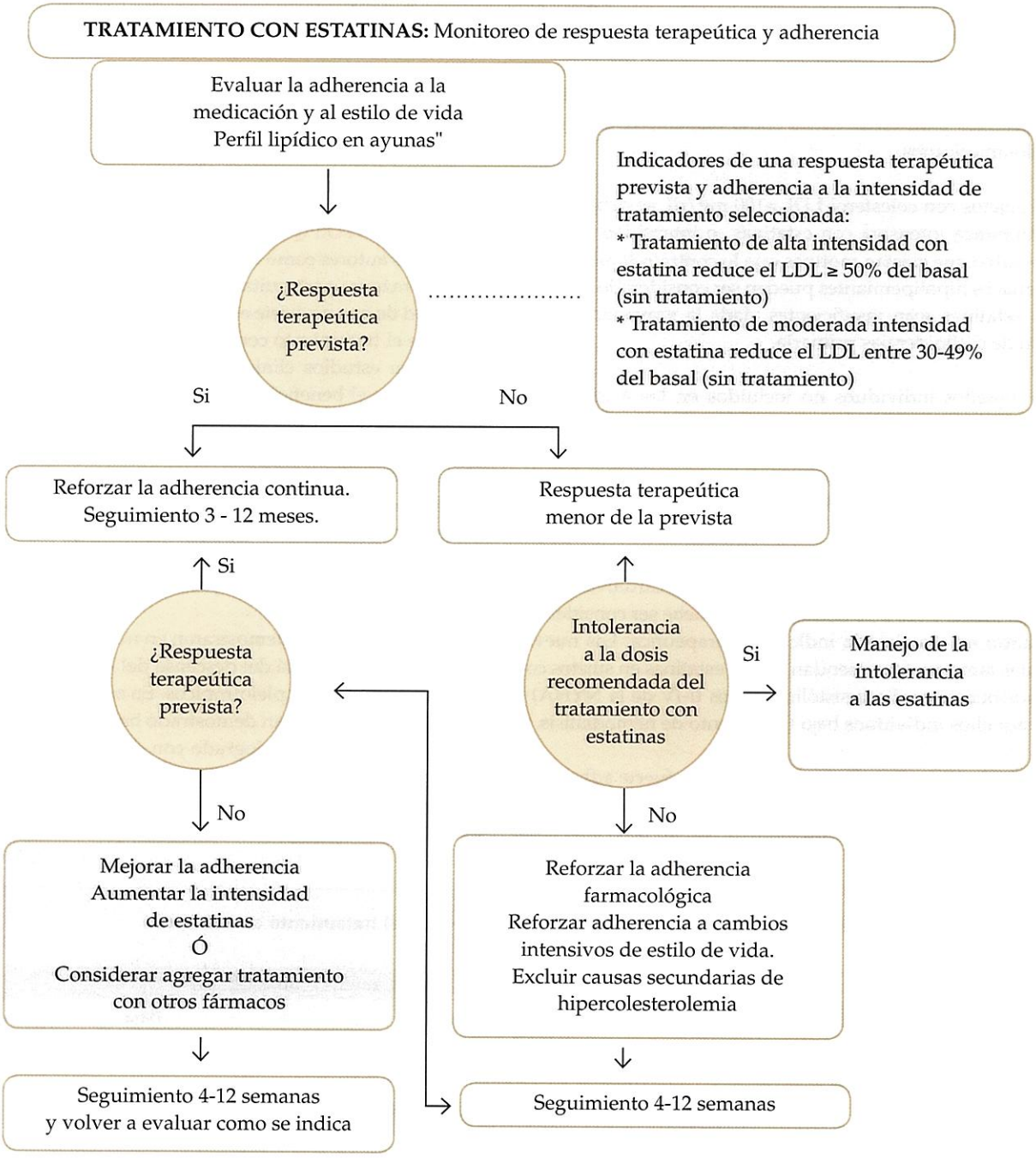


FIGURA 4.
Algoritmo propuesto de monitoreo de respuesta terapéutica y adherencia.

Respecto de la seguridad del tratamiento basado en metas de LDL-C, tampoco hay evidencia concluyente, ya que –bajo la óptica de los citados autores- nunca ha sido probada. Por otra parte, la estrategia de tratar basada en metas de LDL-C y la consecuente titulación de drogas para alcanzar dichas metas necesita, no pocas veces, del uso de combinaciones farmacológicas asociadas a las estatinas. Esto resulta en tratamientos más costosos que, como hemos señalado, carecen hasta aquí de suficiente evidencia en términos de reducción de eventos cardiovasculares y de seguridad. Además, el tratamiento personalizado es más simple, eficaz y seguro cuando se basa en la evidencia.

En realidad, las estrategias basadas en metas surgieron de la extrapolación de evidencia aportada por algunos estudios clínicos, pero nunca ha sido demostrada de manera fehaciente. Otras publicaciones han advertido que tratar basándose en metas de LDL-C puede resultar en sub-trata-

miento, al no recomendar terapia adecuada con estatinas en pacientes de alto riesgo pero con LDL-C cuantitativamente normal o casi normal (ej.: pacientes con diabetes y/o con sindrome metabólico), o en exceso de tratamiento en pacientes de bajo riesgo pero con LDL algo elevado. La nueva Guía **ACC/AHA** 2013, por el contrario, promueven un tratamiento personalizado basando la intensidad de la terapia en el riesgo CV del paciente lo cual se sustenta en un robusto cuerpo de evidencia proveniente de estudios clínicos controlados y randomizados.

Este aspecto que estamos analizando es central y constituye, como hemos expresado, el eje de estas recomendaciones que dejan de lado el tratamiento basado en metas de LDL-C, sustituyéndolo por el nuevo paradigma "tratar pacientes en virtud del riesgo CV global", con estatinas en regímenes de alta o moderada intensidad, con gran margen de seguridad y alto nivel de evidencia.

GUÍA NICE 2014

El *National Institute for Health and Care Excellence* (**NICE**) publicó en Julio del 2014, su Guía de actualización sobre el manejo de las Dislipemias y el Riesgo Cardiovascular, que reemplaza a la anterior edición publicada en 2008. Las recomendaciones del NICE se basan en revisiones sistemáticas de la mejor evidencia disponible y en la consideración explícita de la relación costo-eficacia. Cuando no existe una evidencia mínima disponible, las recomendaciones se basan en la experiencia y en la opinión de lo que constituye una buena práctica de acuerdo al grupo de redacción.
Sus principales recomendaciones son:

a. Evaluación del riesgo de enfermedades cardiovasculares
La Guía NICE recomienda la utilización de la herramienta de evaluación QRISK2 para valorar el riesgo de ECV en prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares en la población general, incluyendo a las personas con diabetes tipo 2. El QRISK2 no se debería utilizar en personas mayores de 84 años de edad. A su vez recomienda no utilizar dicha herramienta para evaluar el riesgo de ECV en personas con:

- Diabetes Tipo 1.
- Evidencia de una tasa estimada de filtración glomerular (TFG) menor de 60 ml/min/ 1.73 m2 o albuminuria (o ambos).
- Enfermedad cardiovascular preexistente.
- Hipercolesterolemia familiar (HF) u otros trastornos hereditarios del metabolismo de los lípidos.

La Guía NICE destaca que el riesgo de ECV puede ser subestimado en personas con condiciones médicas subyacentes o bajo determinados tratamientos. Estos grupos incluyen:

- Individuos que reciben tratamiento para el VIH - Sida.
- Individuos con graves problemas de salud mental.
- Individuos bajo tratamientos que pueden causar dislipidemia tales como fármacos antipsicóticos, corticosteroides, inmunosupresores o antihipertensivos.
- Individuos con enfermedades inflamatorias crónicas sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, entre otras.
- Individuos bajo tratamiento con agentes modificadores de los lípidos.
- Individuos que han dejado de fumar recientemente.
- Individuos con obesidad G III (índice de masa corporal superior a 40 Kg/m^2).

b. Dieta cardioprotectora para la prevención de las enfermedades cardiovasculares.
La Guía NICE recomienda asesorar y estimular a las personas en situación de riesgo de enfermedades cardiovasculares o aquellos con enfermedades cardiovasculares establecidas a:

- Reducir el consumo de grasas saturadas de origen animal.
- Reemplazar las grasas saturadas y monoinsaturadas por aceite de oliva, aceite de canola, o preparados para untar a base de estos aceites y utilizarlos en la preparación de alimentos.
- Elegir variedades integrales de alimentos con almidón.
- Reducir la ingesta de azúcar y productos alimenticios que contienen azúcares refinados, incluyendo la fructosa.
- Incorporar a la ingesta diaria por lo menos 5 porciones de frutas y verduras.
- Incorporar a la ingesta por lo menos 2 porciones de pescado a la semana, incluyendo una porción de pescado azul.
- Incorporar a la ingesta por lo menos 4 a 5 porciones de nueces sin sal, semillas y legumbres a la semana.

La Guía NICE no aconseja la incorporación de alimentos o suplementos enriquecidos con estanoles y esteroles vegetales, ya que no hay evidencia suficiente sobre su beneficio.

c. Determinación del perfil lipídico y derivación al especialista
La Guía recomienda al menos una evaluación del perfil lipídico completo antes de comenzar la terapia hipolipemiante. Las determinaciones recomendadas son: colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidad (HDL), no HDL-colesterol y triglicéridos.
Como hecho destacado, esta Guía remarca que no es necesario el ayuno para la determinación del perfil lipídico.
Recomienda excluir posibles causas secundarias comunes de dislipidemia como el exceso de alcohol, la diabetes no controlada, el hipotiroidismo, la enfermedad hepática y el síndrome nefrótico antes de remitir al especialista para su evaluación.
La Guía sugiere no sólo utilizar valores de corte de lípidos para juzgar la probabilidad de un trastorno lipídico familiar, sino combinarlos con los hallazgos clínicos y con la historia familiar.
También sugiere que antes de indicar estatinas se realicen otros análisis de rutina, una evaluación clínica y el tratamiento de las co-morbilidades y de las causas secundarias de dislipidemia, cuando correspondiera. Recomienda incluir los siguientes parámetros en la evaluación:

- Tabaquismo.
- Consumo de alcohol.
- Presión arterial.
- Índice de masa corporal u otra medida de obesidad.
- Colesterol total, colesterol no HDL, HDL-colesterol y triglicéridos.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c).
- Función renal y filtrado glomerular estimado.
- Transaminasas (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa)
- Hormona estimulante de la tiroides (TSH).

Si la concentración de colesterol total es >290 mg/dL y el paciente tiene antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, sugiere considerar la posibilidad de hipercolesterolemia familiar.
Si la concentración de colesterol total es >350 mg/dL, o la concentración de no-HDL-colesterol es >290 mg/dL, aconseja referirlo a la consulta especializada, incluso en ausencia de una historia familiar de primer grado de enfermedad coronaria prematura.
Si la concentración de triglicéridos es >1700 mg/dL y no es el resultado de un exceso en el consumo de alcohol o un mal control de la glucemia, recomienda referirlo a la consulta especializada.
Si la concentración de triglicéridos se encuentra entre 880 a 1770 mg/dL, la Guía aconseja repetir la medición con una prueba de ayuno dentro de las dos semanas siguientes con un intervalo no menor a cinco días y evaluar posibles causas secundarias de hiperlipidemia. La Guía recomienda buscar el consejo del especialista si la concentración de triglicéridos se mantiene por encima de 885 mg/dL.

La Guía NICE advierte que si la concentración de triglicéridos se encuentra entre 400 a 880 mg/dL el riesgo de enfermedad cardiovascular puede ser subestimado por las herramientas de evaluación de riesgo.

PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

El uso de ESTATINAS

Para el propósito de la Guía, las estatinas se agrupan en tres categorías de intensidad diferente de acuerdo con el porcentaje de reducción de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (**Figura 5**).
La decisión sobre si se debe iniciar el tratamiento con estatinas debe hacerse después de una discusión entre el médico y el paciente sobre los riesgos y beneficios del tratamiento con estatinas, teniendo en cuenta los beneficios potenciales de las modificaciones de estilo de vida, la preferencia del paciente, las comorbilidades, la polifarmacia, condiciones generales y expectativa de vida.

Prevención primaria

Antes de comenzar con el tratamiento con estatinas en prevención primaria, la Guía propone discutir los beneficios de la modificación del estilo de vida y, después de modificarlo, ofrecer al paciente la oportunidad de reevaluar su riesgo. Si la modificación del estilo de vida resultara ineficaz se aconseja ofrecer tratamiento con estatinas.
La Guía **NICE** sugiere atorvastatina 20 mg o su equivalente para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares a las personas que tienen un riesgo ≥10% a 10 años de desarrollar ECV (estimado con QRISK2).

- Prevención primaria en pacientes con diabetes tipo 1.
- Prevención primaria en pacientes con diabetes tipo 2.

Droga	Dosis diaria (mg)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatina			21%	27%	33%
Pravastatina		20%	24%	29%	
Simvastatina		27%	32%	37%	42%
Atorvastatina		37%	43%	49%	55%
Rosuvastatina	38%	43%	48%	53%	

20 - 30%	Baja Intensidad
30 - 40%	Media Intensidad
Arriba 40%	Alta Intensidad

FIGURA 5.
Dosis de estatinas y porcentaje de reducción de LDL colesterol.

Prevención secundaria

La Guía **NICE** sugiere no retrasar el tratamiento con estatinas intentando controlar los factores de riesgo modificables y recomienda iniciar con atorvastatina 80 mg.
Si existen potenciales interacciones medicamentosas (claritromicina, azoles sistémicos, agentes antifúngicos, entre otros), alto riesgo de efectos adversos (personas mayores, baja masa muscular o alteración de la función renal), o preferencia del paciente, esta Guía propone utilizar una dosis más baja.

- Se debe recomendar el uso de estatina en todos los individuos con una concentración de colesterol total, = o > a 310 mg/dl que sigan una dieta pobre en grasas, y someterlos a un régimen de estatinas para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular (2++, B)

Enfermedad renal crónica

En presencia de enfermedad renal crónica la Guía recomienda, tanto en prevención primaria como secundaria de ECV, el tratamiento con atorvastatina 20mg, y se sugier incrementar la dosis de no lograr una reducción superior al 40% en el colesterol no HDL siempre que la filtración glomerular sea ≥30 ml/min/1.73 m2 o más.
Para utilizar dosis más altas en casos de filtrado glomerular <30 ml/min/1.73 m2 la Guía **NICE** recomienda la participación de un nefrólogo.

Seguimiento de quienes iniciaron tratamiento con estatinas

En todos aquellos que iniciaron tratamiento con estatinas de alta intensidad con el objetivo de disminuir el colesterol no-HDL ≥40%, la Guía **NICE** recomienda dosar el colesterol total, el colesterol HDL y no HDL a los tres meses. En caso de no lograr la reducción esperada, sugiere evaluar y mejorar la adherencia al tratamiento, optimizar los cambios de estilo de vida y considerar el aumento de la dosis de estatinas en aquellos pacientes con mayor riesgo de ECV que iniciaron tratamiento con dosis <80 mg de atorvastatina o equivalentes. La Guía aconseja considerar una revisión anual del tratamiento, incluyendo cambios en el estilo de vida y un análisis de sangre sin necesidad de ayuno para evaluar el colesterol no-HDL.

Asesoramiento y seguimiento de los efectos adversos

Se sugiere asesorar a los pacientes bajo tratamiento con estatinas sobre interacciones con algunos fármacos, alimentos y suplementos. La Guía recomienda interrogar al paciente sobre dolores musculares generalizados inexplicables y/o persistentes. En estos casos, aconseja medir los niveles de creatinquinasa (CPK) y actuar según las siguientes recomendaciones:

- Si los niveles de CPK superan cinco veces el límite superior de normalidad se recomienda vuelver a medirlos dentro de cinco a siete días. Si los niveles de (CPK) superan cinco veces el límite superior de normalidad, se recomienda no comenzar el tratamiento con estatinas.
- Si la CPK se encuentra elevada, pero menos de cinco veces el límite superior normal, comenzar el tratamiento con estatinas en dosis más bajas.
- Asesorar a las personas tratadas con una estatina para acudir al médico si presentan síntomas musculares (dolor, sensibilidad o debilidad). Si esto ocurre, medir la CPK.
- Si el paciente presenta dolor muscular o debilidad mientras toma una estatina y han tolerado previamente el tratamiento con estatinas, explorar otras posibles causas de dolor muscular y elevación de CPK.
- Se recomienda no medir la CPK en personas asintomáticas que están siendo tratados con una estatina.

Se recomienda dosar transaminasas hepáticas (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) antes de iniciar un tratamiento con estatinas. Posteriormente controlarlas a los tres y a los 12 meses de iniciado el tratamiento, pero no antes, a menos que esté clínicamente indicado. A su vez, se recomiendan no excluir de la terapeutica con estatinas a los pacientes que elevan sus niveles de transaminasas, a menos que estas superen el limite de tres veces el valor superior normal. Tampoco discontinuar estatinas debido a un aumento en el nivel de glucemia o de HbA1c.

Dado que las estatinas están contraindicadas en el embarazo, estas Guías proponen asesorar a las mujeres en edad fértil del potencial riesgo teratogénico de las estatinas. En caso de un embarazo buscado se sugiere dejar de tomar estatinas tres meses antes de su intento de concebir y no reanudarlas hasta que finalice la lactancia.

Intolerancia a las estatinas

La sugerencia es utilizar estatinas en la dosis máxima tolerada posible. En caso de eventos adversos al tomar estatinas de alta intensidad, se sugieren las siguientes estrategias:

- Suspender el tratamiento con estatina y reanudarlo cuando los síntomas hayan desaparecido y asi comprobar si los mismos guardaban relación con la droga.
- Reducir la dosis en el mismo grupo de intensidad o cambiar de estatina a un grupo de menor intensidad.
- Consultar al especialista otras opciones de tratamiento en pacientes con alto riesgo de ECV, como por ejemplo ERC, diabetes, o dislipidemias genéticas y de pacientes intolerantes a diferentes estatinas.
- No utilizar la coenzima Q10 o vitamina D para aumentar la adherencia o reducir efectos adversos musculares relacionados con el tratamiento con estatinas, ya que no hay evidencia de su beneficio.

EZETIMIBE

De acuerdo a la nueva Guías **NICE** 2014, para pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar o no familiar) puede considerse el agregado de Ezetimibe a estatinas para potenciar su efecto.

FIBRATOS, ÁCIDO NICOTÍNICO, RESINAS de intercambio aniónico (secuestrantes de ácidos biliares), y compuestos de ÁCIDO GRASO OMEGA-3.

No se recomienda proponer rutinariamente fibratos, ácidos nicotínicos, secuestrantes de ácidos biliares (resinas de intercambio aniónico), o compuestos de ácido graso omega-3, solos o en combinación con una estatina, para la prevención de las ECV ya que no hay evidencia de su beneficio.

ESTIMACION DE RIESGO

Recomendaciones para su aplicación

- **Score de FRAMINGHAM: lo clásico y familiar**

Luego de 65 años desde el primer examen físico de un integrante de la cohorte original aparentemente llegó el momento de "jubilar" el score de Framingham. Las recientes Guías **AHA/ACC** incluyen una nueva manera de calcular en la práctica clínica la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular futuro.

Así, la primera herramienta de este tipo, y probablemente la más utilizada en nuestra región y en el mundo para estimar el riesgo futuro, ha sido reemplazada. La nueva ecuación para enfermedad cardiovascular aterosclerótica deriva de varias cohortes relativamente recientes, basadas en la población con al menos 12 años de seguimiento. Estas incluyen el estudio **ARIC** (*Atherosclerosis Risk in Communities*), **CHS** (*Cardiovascular Health Study*) y **CARDIA** (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) combinados con datos aplicables de las cohortes de Framingham y descendientes de Framingham.

Uno de los principales objetivos de esta nueva cohorte

agrupada fue superar las limitaciones de una original, exclusivamente caucásica, cuyos eventos se produjeron hace varias décadas, intentando lograr una, lo más representativa posible de la población global y no sólo de la población norteamericana.
Comparada con las estimaciones iniciales, la nueva evaluación de riesgo tiene en cuenta los múltiples lechos vasculares afectados por la aterosclerosis y permite calcular el riesgo a 10 años de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad por estas causas. No incluye eventos subjetivos y difíciles de evaluar con certeza, como ángor, insuficiencia cardíaca e incluso necesidad de revascularización.
Por lo expuesto y como veremos más adelante, el score de Framingham, si bien fue útil durante decadas para difundir y familiarizarse con la estimación del riesgo cardiovascular, por su falta de calibración para poblaciones de diferentes regiones, no deberia seguir siendo la herramienta de preferencia para el cálculo del riesgo cardiovascular.

• **Otro Score de Riesgo: QRISQ2**

La Guía **NICE** reemplazó el score de Framingham modificado que se proponía en 2008 por el **QRISQ2**, el cual refleja avances relativamente recientes en los modelos de predicción. Deriva de una gran base de datos de atención primaria de 11 millones de pacientes que incluye clase social, distingue orígenes étnicos de actuales pobladores de Gran Bretaña, tiene en cuenta hipertensión tratada; artritis reumatoidea, insuficiencia renal y fibrilación auricular. Esta base se actualizará anualmente cada mes de abril con nuevos datos de incidencia y prevalencia.

El riesgo cardiovascular en Argentina

En nuestra región se recomienda utilizar la estimación de riesgo de la Organización Mundial de la Salud / Sociedad Internacional de Hipertensión, generada con la mejor información disponible, con tablas separadas para calcular el riesgo en los pacientes con diabetes y específicas para las distintas subregiones definidas por la OMS.
Por la recolección y análisis estandarizado de datos en distintas subregiones sobre prevalencia de factores de riesgo y la carga de enfermedad atribuible observada en estudios seleccionados (principalmente de estudios de cohortes prospectivos), se desarrolló esta herramienta en la que la probabilidad de un evento cardiovascular se extrapoló a 10 años para sujetos de entre 30 y 79 años de edad. Se utilizó un promedio de prevalencia de factores de riesgo y tasa de eventos de los países de cada subregión. A la República Argentina le corresponde la tabla para la región B del continente americano.
Aclara que el promedio de dos determinaciones de colesterol mediante química seca, o una de laboratorio, aunque no sean en ayunas, pueden ser suficientes para estimar el riesgo. En ocasiones en que no es posible medir el colesterol, se puede utilizar una tabla que no lo tiene en cuenta.
El riesgo puede ser mayor al calculado ante la presencia de: tratamiento farmacológico antihipertensivo, menopausia prematura, edad muy próxima a otra categoría, bajo nivel socioeconómico, obesidad, sedentarismo, antecedente familiar de enfermedad aterosclerótica prematura, triglicéridos >180 mg/dl, HDL bajo, sujetos sin diabetes pero con glucemia alterada en ayunas o intolerancia a los hidratos de carbono, microalbuminuria, proteína C reactiva ultrasensible, fibrinógeno, homocisteína, apo B o Lp a. La presencia de alguno de los los factores mencionados, debe tenerse en cuenta para evaluar y tratar el riesgo cardiovascular personal.
Una alternativa por las características étnicas y culturales de gran parte de la población argentina es utilizar la estimación europea **SCORE** para países de riesgo bajo como España e Italia por ejemplo. En este caso puede comunicarse el riesgo como edad vascular ya que se entiende mejor al comparar el riesgo percibido con el estimado y permite una disminución de los factores de riesgo superior al obtenido con la tradicional comunicación a través de Framingham en un seguimiento al año.

Recomendaciones sobre el uso de estatinas según el riesgo cardiovascular estimado

Riesgo <10% - 10%	Se recomendará una dieta pobre en grasas
Riesgo 10% - 20%	Se recomendará una dieta pobre en grasas
Riesgo 20% - 30%	Se deben prescribir estatinas a los adultos mayores de 40 años con cencentraciones de colesterol total en sangre permanentemente elevadas >190 mg/dl; y/o colesterol LDL >114 mg/dl a pesar de seguir una dieta pobre en grasas (1+,A)
Riesgo ≥30%	Se debe recomendar el uso de estatinas a los sujetos de esta categoría de riesgo que siguen una dieta pobre en grasas y que tomen estatinas (1++,A). Debe reducirse el colesterol sérico total a menos de 190 mg/dl (el colesterol LDL a menos de 114 mg/dl, o en un 25% (30% para el colesterol LDL), lo que supone una mayor reducción.

SUGERENCIAS Y OPINIONES DEL COMITÉ DE EXPERTOS DE FAC

El Comité de expertos en lípidos y prevención cardiovascular de la Federación Argentina de Cardiología (**FAC**) considera que las Guías **ACC/AHA 2013** y **NICE 2014**, contienen cambios sustanciales que constituyen un avance y a la vez, una simplificación en la terapéutica dirigida a la prevención de la ECV aterosclerótica, tanto para individuos con enfermedad vascular manifiesta como aquellos en riesgo de padecerla.
Este comité cree muy importante la clara identificación,

en virtud del riesgo, de cuatro grupos con indicación de tratamiento con estatinas, propuesto por la Guía **ACC/AHA 2013**.

Asimismo, dicha Guía puntualiza las dosis de estatinas apropiadas en alta y moderada intensidad, lo cual cuenta con el aval de los Estudios Clínicos Randomizados y Controlados, estrategia a la que adherimos ya que esto beneficiaria a la mayoría de los pacientes, especialmente a los de más alto riesgo (**Figura 3**).

Ambas Guías quitan el énfasis en las clásicas metas rígidas de LDL colesterol, que no cuentan con el respaldo de estudios clínicos de alto nivel de evidencia. En cambio, la Guía **ACC/AHA** promueve un descenso porcentual de LDL colesterol ≥50% para los pacientes de alto riesgo y un descenso del 30 al 49% en aquellos con un riesgo menor. Por su parte la Guía **NICE** toma como parámetro el colesterol No-HDL y promueve un descenso >40%.

Dado que las estatinas son fármacos altamente seguros, su indicación simplifica el tratamiento y el seguimiento de los pacientes.

No es contradictorio el concepto avalado por la biología, la epidemiología, la genética y estudios clínicos, sobre los mejores resultados en quienes logran niveles más bajos de colesterol LDL o colesterol no-HDL, esto último de insoslayable utilidad para pacientes con triglicéridos aumentados. La hipertrigliceridemia y las lipoproteínas ricas en triglicéridos (remanentes), correctamente evaluadas por el cálculo de colesterol no-HDL y sin la necesidad del ayuno (como sugiere la Guía **NICE**), poseen al día de hoy suficiente evidencia, a diferentes niveles, de su potencialidad deletérea para el riesgo CV, debiéndo evaluarse su intervención particular en pacientes seleccionados (pacientes con diabetes, síndrome metabólico, insulino resistentes, etc).

A su vez, las Guías **ACC/AHA 2013** y **NICE 2014** amplían el espectro de la prevención cardiovascular, incluyendo enfermedad cerebrovascular y priorizan la evidencia de alta calidad al incluir eventos ateroscleróticos cardiovasculares categóricos como puntos finales pre-especificados (infarto miocárdico y cerebral, fatal y no fatal).

Si bien es cierto que expanden el universo de sujetos con indicación de recibir estatinas en prevención primaria, mucho se ha enfatizado en la necesidad de la inclusión de individuos en riesgo que con los anteriores lineamientos eran claramente subtratados.

Ninguna de las dos Guías ofrece rutinariamente fármacos diferentes a las estatinas debido a que no cuentan con suficiente evidencia, pero este Comité de Expertos considera que existe indicación terapéutica con otras drogas hipolipemiantes en grupos seleccionados de pacientes. En este sentido la reciente comunicación de los resultados del estudio IMPROVE-IT avala la utilización de Ezetimibe en combinación con estatinas de moderada y alta intensidad, lo cual consideramos puede ser de utilidad en pacientes de alto riesgo.

La Guía **NICE** recomienda la utilización del colesterol no HDL en lugar del LDL colesterol. Al respecto este comité encuentra apropiado el concepto introducido por la Guía IAS (*International Atherosclerosis Society*) de equiparar como "Colesterol aterogénico" tanto al colesterol LDL como así también al colesterol no-HDL.

Por otro lado destacamos, entre otros aspectos positivos de la Guía **NICE**, que no considera mandatorio el ayuno para la determinación del perfil lipídico y también avalamos el aumento de la dosis de inicio de atorvastatina a 20 mg para prevención primaria, propuesto en dichas Guías.

El Comité de Expertos de FAC recomienda para Argentina utilizar el calculador de riesgo de la Organización Mundial de la salud, región B, (OMS/b). También se acepta como segunda opción, al **SCORE** (ESC) de países de bajo riesgo, para aquellos profesionales de la salud que ya estén familiarizados con la utilización del mismo.

Consideramos importante tener en cuenta que los diferentes scores de riesgo mencionados incluyen grupos etareos disímiles: el score de **ACC/AHA 2013** (EPC) 40 a 75 años, el score de **NICE 2014** (**QRISK2**) 25 a 84 años y el Score de OMS región B, aplicable en nuestro país, 40 a 79 años. Ante esto, es que se sugiere no excluir a los menores de 40 años, que entrarían en los grupos 3 y 4 de las Guías **ACC/AHA 2013**, y en estos casos basar la estimación del riesgo en el **QRISK2** o el **EURO SCORE** para países de bajo riesgo (25 y 30 años, respectivamente), balanceando siempre el riesgo-beneficio.

En resumen:

- La publicación de la Guía estadounidense (**ACC/AHA**) para el manejo de la dislipemia ha causado un gran debate científico internacional como consecuencia de los cambios de paradigma tan sustanciales respecto a anteriores Guías **NCEP** (*National Cholesterol Education Program*) y otras Guías internacionales.
- Uno de los aspectos más controvertidos es la eliminación de los objetivos terapéuticos en prevención tanto primaria como secundaria y la utilización unicamente del perfil de riesgo para indicar estatinas de alta, moderada o baja intensidad. En este sentido, la Guía del **NICE** va en la misma línea que la del **ACC/AHA**.
- Finalmente, la nueva Guía **ACC/AHA 2013** para el tratamiento del colesterol establece un importante cambio conceptual: se basa en la más robusta evidencia provista por los ECRC y resta énfasis en alcanzar metas de tratamiento, con eje en la intervención con estatinas y en la discusión riesgo-beneficio de los pacientes. En este sentido, el parámetro fundamental radica en el riesgo estimado del paciente, más que en el nivel de LDL-C (a menos que el mismo sea ≥190 mg/dL).

Estudios en marcha con nuevas y promisorias intervenciones sobre el LDL-C podrán aportar evidencia sobre si disminuir aún más dichos niveles, se traduce en una reducción de la Enfermedad Cardio y Cerebro Vascular Ateroesclerótica y sus consecuencias clínicas.

BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA

GUÍAS ACC/AHA 2013

Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129 (25 Suppl 2): S1-45.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. NCEP. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Circulation 2002;106 (25): 3143-421.

Jones PJ, Nair R, Thakker KM. Prevalence of Dyslipidemia and Lipid Goal Attainment in Statin-Treated Subjects From 3 Data Sources: A Retrospective Analysis. J Am Heart Assoc 2012; 1 (6): e001800: 1-10.

Clinical Practice Guidelines. We Can Trust. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, Editors. The National Academies Press, 2011. Washington (DC).

Hayward RA1, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets: an open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012; 5 (1): 2-5.

Sussman JB, Vijan S, Choi H, et al. Individual and population benefits of daily aspirin therapy: a proposal for personalizing national guidelines. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2011; 4 (3): 268-75.

Timbie JW, Hayward RA, Vijan S. Variation in the net benefit of aggressive cardiovascular risk factor control across the US population of patients with diabetes mellitus. Arch Intern Med 2010;170 (12): 1037-44.

Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein choles- terol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011; 4 (3): 337–345.

Krumholz HM, Hayward RA. Shifting views on lipid lowering therapy. BMJ 2010;341:c3531.

Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. Lancet Neurol 2011; 10 (11): 969-77.

Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med 2007; 357: 2109-22.

Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease in women. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010; 20 (6): 451-8.

Glasziou PP, Irwig L, Heritier S, et al. Monitoring cholesterol levels: measurement error or true change? Ann Intern Med 2008; 148: 656-61.

Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011; 377 (9784): 2181-92.

AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011; 365 (24): 2255-67.

HPS2-Thrive Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. Eur Heart J 2013; 34:1279-91.

Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. The Lancet 2005; 366 (9500): 1849-61.

Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. N Engl J Med 2008; 358: 2545-59

Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. Lancet 2013; 382 (9907):1762-5.

Dawber TR, Kannel WB, Lyell LP. An approach to longitudinal studies in a community: the Framingham study. Ann NY Acad Sci 1963; 107: 539-56.

The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: design and objectives. The ARIC investigators. Am J Epidemiol 1989; 129 (4): 687-702.

Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 1155-63.

Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS / TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998; 279: 1615–22.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive Protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195-207.

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 685-96.

Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149–58.

Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2005; 352: 1293-04.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005: 112: 2735-52.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120: 1640-5.

Raymond C, Cho L, Rocco M, et al. New Cholesterol Guidelines: Worth the wait. Cleve Clin J Med 2014; 81 (1): 11-9.

The Expert Dyslipidemia Panel, Grundy SM. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia. J Clin Lipidol 2013; 7 (6): 561-5.

Catapano AL, Reiner Z, et al. ESC / EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis 2011; 217 (1): 3-46.

Lorenzatti AJ, Vilariño J. Lipidología Presente y Futuro. Ed. Médicas del Sur. Buenos Aires 2014.

CannonCP, GiuglianoRP, BlazingMA, et al. Investigators I-I. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimbe / simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. Am Heart J 2008;156 (5): 826-32.

GUÍAS NICE 2014

Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.

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

Gador 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 | Vacunatorio 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

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 tres agentes orales: XELEVIA® también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina y sulfonilurea cuando la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionan un control glucémico adecuado. Combinación con un agonista PPARγ: XELEVIA® también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con agonista PPARγ (por ejemplo, las tiazolidinedionas) cuando la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionan un control glucémico adecuado. Combinación con metformina y sulfonilurea: XELEVIA® también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina y sulfonilurea cuando la terapia dual con estos agentes, más la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado. Combinación con metformina y un agonista PPARγ: XELEVIA® está indicado en combinación con un agonista PPARγ y metformina cuando el uso de agonista PPARγ es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos agentes, no proporcionen un control glucémico adecuado. Combinación con insulina: XELEVIA® está además indicado como terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: La dosis recomendada de XELEVIA® es de 100 mg una vez por día como monoterapia o como tratamiento en combinación con metformina, sulfonilurea, o un agonista del PPARγ (por ejemplo, tiazolidinediona), o metformina más sulfonilurea. XELEVIA® se puede administrar con las comidas o alejado de ellas. Cuando XELEVIA® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. (Ver precauciones, Hipoglucemia en combinación con una sulfonilurea o con insulina). Pacientes con insuficiencia renal: Para pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina [ClCr] ≥ 50 ml/min, lo cual aproximadamente se corresponde con niveles de creatinina sérica ≤ 1,7 mg/dl en hombres y ≤ 1,5 mg/dl en mujeres), no es necesario realizar ajustes en la posología de XELEVIA®. Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr ≥ 30 a < 50 ml/min, lo cual aproximadamente se corresponde con niveles de creatinina sérica de > 1,7 a ≤ 3,0 mg/dl en hombres y > 1,5 a ≤ 2,5 mg/dl en mujeres), la dosis de XELEVIA® es 50 mg una vez por día. Para los pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 30 ml/min, lo cual aproximadamente se corresponde con niveles de creatinina en suero > 3,0 mg/dl en hombres y > 2,5 mg/dl en mujeres) o con enfermedad renal que exige hemodiálisis, la dosis de XELEVIA® es de 25 mg una vez por día. XELEVIA® se puede administrar independientemente de la programación de la hemodiálisis. Debido a que hay que realizar un ajuste de la dosis basado en la función renal, se debe controlar la función renal antes de iniciar la terapia con XELEVIA® y periódicamente a partir de dicho momento. CONTRAINDICACIONES: XELEVIA® está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes del producto. PRECAUCIONES: Generales: XELEVIA® no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis: en experiencias post marketing hubo reportes, en pacientes tratados con sitagliptina, de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica y necrosante (ver Reacciones Adversas, experiencias post marketing). Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la droga. Los pacientes deberían ser informados de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. La resolución de la pancreatitis fue observada después de la discontinuación de la sitagliptina. Si se sospecha de pancreatitis, XELEVIA® y otros medicamentos sospechosos deberían discontinuarse. Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal: XELEVIA® se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones plasmáticas de XELEVIA® similares a aquellas de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que requieren 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%), náuseas (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 pliogitazona: 1.1%; pioglitazona: 0.0%). La incidencia de hipoglucemia (sintomática) fue 0.4% en pacientes tratados con XELEVIA® y pioglitazona y 0.8% en pacientes tratados con pioglitazona. Adición de sitagliptina a una combinación con insulina: En un estudio de 24 semanas controlado con placebo, el tratamiento combinado de sitagliptina 100 mg con insulina (con o sin metformina), las reacciones adversas relacionadas con la droga reportadas en > 1% de los pacientes tratados con XELEVIA® (n=322) y más comunes que en los pacientes tratados solo con placebo (n=364) fueron: hipoglucemia (XELEVIA® 9.6%, placebo 5.3%), gripe (1.2%, 0.3%) y dolor de cabeza (1.2%, 0.0%). Pancreatitis: en un conjunto de análisis de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyeron datos de 10246 pacientes randomizados que recibieron sitagliptina 100 mg por día (n=5429) o su correspondiente control (activo o placebo) (n=4817), la incidencia de pancreatitis aguda fue 0.1 por 100 paciente-años en cada grupo (4 pacientes con evento en 4708 pacientes años para el grupo de sitagliptina y un evento en 3942 paciente-años para grupo control) (Ver precauciones, pancreatitis). No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en el ECG (incluyendo en el intervalo QTc) en pacientes tratados con XELEVIA®. Experiencia post-comercialización: Se han identificado las siguientes experiencias adversas adicionales durante el uso post-comercialización de XELEVIA®. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la droga. • Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES, Reacciones de Hipersensibilidad); pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica y necrosante (Ver precauciones, pancreatitis), empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (en algunos casos requiriendo diálisis) infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, constipación, vómito, dolor de cabeza. Hallazgos en las pruebas de laboratorio: La incidencia de experiencias adversas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con XELEVIA® 100 mg comparado con las de los pacientes tratadas con placebo. Se observó un leve incremento en los recuentos leucocitarios (aproximadamente de 200 glóbulos/microlitro de diferencia respecto a placebo; nivel basal de leucocitos aproximado de 6.600 glóbulos/microlitro) debido a un incremento en los neutrófilos. Tal observación se registró en la mayoría de los estudios, aunque no en todos. Tales cambios en los parámetros de laboratorio no se consideraron de relevancia clínica. PRESENTACIONES: XELEVIA® 25, 50 y 100 mg se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos. CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: Conservar a temperatura por debajo de los 30°C. Mantener el envase cerrado, protegido de la luz y la humedad. Gador. Al Cuidado de la Vida. Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar o solicitela 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 Dario 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 una 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 está tomando el paciente. Posología para pacientes que ya se les está tratando con la combinación de sitagliptina y metformina: En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, XELEVIA® MET debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando. Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina junto con una sulfonilurea: La dosis de XELEVIA® MET consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando XELEVIA® MET se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia. Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina y un agonista PPARγ: La dosis de XELEVIA® MET consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina: La dosis de XELEVIA® MET consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando XELEVIA® MET se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.Para las diferentes dosis de metformina, XELEVIA® MET está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina clorhidrato o junto con 1.000 mg de metformina clorhidrato. Todos los pacientes deben continuar con su dieta con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta restringida en energía. Pacientes con insuficiencia renal: No debe usarse XELEVIA® MET en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min). Pacientes con insuficiencia hepática: No debe usarse XELEVIA® MET en pacientes con insuficiencia hepática. Pacientes de edad avanzada: Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, XELEVIA® MET debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de sitagliptina en pacientes > 75 años, por lo que se recomienda precaución. Población pediátrica: XELEVIA® MET no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia en esta población. CONTRAINDICACIONES: XELEVIA® MET está contraindicado en pacientes con: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético; Insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min); Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como: Deshidratación, Infección grave, Shock, Administración intravascular de agentes de contraste yodados; Enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como: Insuficiencia cardiaca 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 cardiaca congestiva que requieran manejo farmacológico, en particular aquéllos con insuficiencia cardiaca congestiva aguda o inestable con riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, se encuentran ante un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica se incrementa con el grado de disfunción renal y con la edad del paciente. En los pacientes que reciban metformina el riesgo de acidosis láctica se puede por lo tanto disminuir en forma significativa a través de un monitoreo regular de la función renal, y a través del uso de la dosis efectiva mínima del fármaco. En particular, el tratamiento de las personas de edad avanzada se debe acompañar con un monitoreo cuidadoso de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes de 80 años de edad o mayores salvo que la medición del clearance de creatinina demuestre que la función renal no se encuentra reducida, ya que dichos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, el tratamiento con metformina se debe suspender de inmediato ante la presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Dado que todo deterioro de la función hepática puede limitar en forma significativa la capacidad para eliminar lactato, generalmente debe evitarse el uso de metformina en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de patologías hepáticas. Se debe prevenir a los pacientes respecto a un consumo de alcohol excesivo, ya sea agudo o crónico, mientras reciban metformina, ya que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo de lactato. Además, se debe discontinuar la metformina temporariamente antes de cualquier estudio de radiocontraste intravascular y durante cualquier

procedimiento quirúrgico. El comienzo de la acidosis láctica generalmente es sutil, y se encuentra acompañado únicamente por síntomas no específicos tales como malestar, mialgias, distrés respiratorio, aumento de la somnolencia, y distrés abdominal no específico. Con una acidosis más marcada se pueden encontrar asociados eventos de hipotermia, hipotensión, y bradiarritmias resistentes. El paciente y su médico deben ser conscientes de la importancia posible de tales síntomas. El paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si se produjeran. La administración de metformina se debe suspender hasta que se aclare la situación. Puede resultar útil la obtención de los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en sangre y, si estuviera indicado, el pH sanguíneo, los niveles de lactato y hasta los niveles de metformina en sangre. Una vez estabilizado el paciente en cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales comunes durante el inicio del tratamiento se encuentren relacionados con el fármaco. Un suceso tardío de síntomas gastrointestinales se podría deber a acidosis láctica o a otra enfermedad seria. La presentación de niveles de lactato en plasma venosa en ayunas por encima del rango superior del nivel normal pero inferiores a 5 mmol/l en pacientes que reciban metformina no necesariamente indican una acidosis láctica próxima y podrían hallar su explicación en otros mecanismos como ser una diabetes controlada deficientemente, obesidad, actividad física enérgica, o problemas técnicos en el manipuleo de la muestra. Se debe sospechar de acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que carezca de evidencias de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia). La acidosis láctica es una emergencia médica que debe tratarse en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que reciba metformina, se debe discontinuar de inmediato el medicamento e instaurar de inmediato medidas de soporte generales. Dado que el clorhidrato de metformina es dializable (con un clearance de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones de hemodinamia), se recomienda una inmediata hemodiálisis para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Tal manejo a menudo resulta en la pronta reversión de los síntomas y en la recuperación del paciente (ver CONTRAINDICACIONES). Hipoglucemia: En condiciones de uso habituales, no se observa hipoglucemia en pacientes que reciban metformina, pero puede ocurrir ante deficiente incorporación de calorías, ante actividad física extenuante no compensada con suplementación calórica, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de los niveles de glucosa (como sulfonilureas e insulina) o alcohol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o deteriorados, y aquéllos con insuficiencia adrenal o pituitaria o intoxicados con alcohol son particularmente susceptibles al efecto hipoglucemiante. La hipoglucemia puede ser de difícil reconocimiento en pacientes de edad avanzada y en personas bajo tratamiento con drogas bloqueantes β-adrenérgicas. Uso de medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal o la eliminación de metformina: Aquellas medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal, resultar en un cambio hemodinámico significativo o interferir en la eliminación de metformina, como ser los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Clorhidrato de metformina), se deben utilizar con precaución. Estudios radiológicos que impliquen el uso de medios de contraste intravasculares a base de iodo (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía, y tomografía computada (TC) con materiales de contraste intravascular): Los estudios intravasculares con medios de contraste a base de iodo pueden conducir a la alteración aguda de la función renal y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que reciban metformina (ver CONTRAINDICACIONES). Por lo tanto, en pacientes para quienes se programe cualquiera de dichos estudios, la administración de XELEVIA® MET se debe discontinuar temporariamente en ocasión del estudio o con antelación a éste, suspender durante las 48 horas subsiguientes, y volver a instituir únicamente una vez reevaluada y normalizada la función renal. Estados de hipoxia: Los colapsos cardiovasculares (shocks) por cualquier motivo, la insuficiencia 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, pirúvato y metformina. Si se produjera acidosis de cualquiera de las dos formas, XELEVIA® MET debe ser suspendido de inmediato y se deben iniciar otras medidas correctivas apropiadas. Pérdida de control del nivel de glucosa en sangre: Cuando un paciente estabilizado bajo tratamiento con cualquier régimen diabético sea expuesto a estrés como ser fiebre, trauma, infección, o cirugía, se puede producir una pérdida temporaria del control glucémico. En tales ocasiones puede resultar necesario suspender XELEVIA® MET y administrar insulina en forma temporaria. XELEVIA® MET se puede reinstituir después de resuelto el episodio agudo. Embarazo: Categoría B: No existe ningún estudio adecuado y bien controlado llevado a cabo con XELEVIA® MET o sus componentes individuales en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce la seguridad de XELEVIA® MET en mujeres embarazadas. XELEVIA® MET, tal como los demás agentes hipoglucemiantes orales, no está recomendado para su utilización durante el embarazo. Con los productos combinados en XELEVIA® MET no se han realizado estudios en animales para evaluar sus efectos en la reproducción. Los datos siguientes se basan en hallazgos realizados en los estudios llevados a cabo con sitagliptina o metformina individualmente. Sitagliptina: Sitagliptina no resultó teratógena en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg, ni en conejos a los cuales se administraron hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos, sobre la base de la dosis diaria recomendada en seres humanos adultos de 100 mg/día). En ratas se observó un leve incremento en la incidencia de malformaciones en costillas fetales (carencia de costillas, costillas hipoplásicas y onduladas) a dosis orales de 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición en seres humanos sobre la base de la dosis diaria recomendada para seres humanos adultos de 100 mg/día). En la cría de ratas a las cuales se había administrado una dosis oral de 1.000 mg/kg/día se observaron leves disminuciones en el peso corporal promedio previo al destete en ambos sexos y aumentos en el peso corporal con posterioridad al destete en machos. Sin embargo, los estudios de la reproducción en animales no siempre resultan predictores de la respuesta en seres humanos. Clorhidrato de metformina: Metformina no resultó teratógena en ratas y conejos a dosis de hasta 600 mg/kg/día. Ello representa una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos de 2.000 mg, sobre la base de comparaciones de la superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera parcial a metformina en la placenta. Sin embargo, los estudios de la reproducción en animales no siempre resultan predictores de la respuesta en seres humanos. Lactancia: No se han llevado a cabo estudios en animales en período de lactancia con los componentes combinados de XELEVIA® MET. En estudios llevados a cabo con los componentes individuales, tanto sitagliptina como metformina fueron segregados en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si sitagliptina es segregada en la leche materna humana. Por lo tanto, XELEVIA® MET no debe ser utilizado por mujeres que amamantan. Uso Pediátrico: No se estableció ni la seguridad ni la efectividad del medicamento en pacientes menores de 18 años. Uso en Personas de Edad Avanzada: Dado que sitagliptina y metformina son segregadas sustancialmente por la vía renal y dado que el envejecimiento puede encontrarse asociado con una menor función renal, XELEVIA® MET debe ser utilizado con precaución a medida que aumenta la edad. Se debe actuar con cuidado al seleccionar la dosis, la cual se debe basar en un monitoreo cuidadoso y regular de la función renal (Ver PRECAUCIONES, Monitoreo de la función renal). Sitagliptina: En estudios clínicos la seguridad y efectividad de sitagliptina en personas añosas (de 65 años de edad o mayores) resultaron comparables a las de pacientes más jóvenes (de menos de 65 años). Clorhidrato de metformina: Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de edad avanzada como para determinar si responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes, si bien otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes añosos y más jóvenes. Metformina es conocida por ser eliminada sustancialmente por los riñones, y dado que el riesgo de reacciones adversas serias al medicamento es mayor en pacientes con la función renal deteriorada, sólo debe ser utilizada en pacientes con la función renal normal (ver CONTRAINDICACIONES). Interacciones Medicamentosas: Sitagliptina y Clorhidrato de metformina: La co-administración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg b.i.d.) y metformina (1.000 mg b.i.d.) no alteró en forma significativa la farmacocinética ni de sitagliptina ni de metformina en pacientes con diabetes tipo 2. No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas de farmacocinética con XELEVIA® MET. Sin embargo, dichos estudios se llevaron a cabo con los componentes individuales de XELEVIA® MET, sitagliptina y metformina. Sitagliptina: En estudios de interacción medicamentosa, sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina, y anticonceptivos orales. Sobre la base de dichos datos, sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP 3A4, 2C8, ni 2C9. Sobre la base de los datos in vitro, no se prevé que sitagliptina inhiba tampoco las isoformas CYP2D6, 1A2, 2C19, ni 2B6, ni tampoco que induzca a CYP3A4. Se realizaron análisis de la farmacocinética de la población en pacientes con diabetes tipo 2. Las medicaciones concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina. Las medicaciones evaluadas fueron las que se administran comúnmente a pacientes con diabetes tipo 2 incluidos agentes reductores del colesterol (por ejemplo, las estatinas, los fibratos y ezetimibe), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, clopidogrel), antihipertensivos (por ejemplo, inhibidores de la ECA, bloqueantes del receptor angiotensina, betabloqueantes, bloqueadores de los canales cálcicos, e hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroides (por ejemplo, naproxeno, diclofenac, celecoxib), antidepresivos (por ejemplo, bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (por ejemplo, cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, lansoprazole), y medicaciones para la disfunción eréctil (por ejemplo, sildenafil). Se registró un leve incremento en el área bajo la curva (ABC, 11%) y en la concentración máxima promedio del medicamento (C_{max}, 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. Tales incrementos no se consideran con probabilidad de resultar clínicamente significativos. Los pacientes que reciban digoxina deben ser controlados debidamente. El ABC y la C_{max} de sitagliptina se vieron incrementados aproximadamente 29% y 68%, respectivamente, en sujetos con la coadministración de una dosis oral única de 100 mg de JANUVIA ® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un inhibidor comprobadamente potente de la glicoproteína. Los cambios observados en la farmacocinética de sitagliptina no se consideran clínicamente significativos. Clorhidrato de metformina: Glibúrida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y glibúrida 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 glibúrida, pero fueron sumamente variables. La característica de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de glibúrida 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 necrótizante (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

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

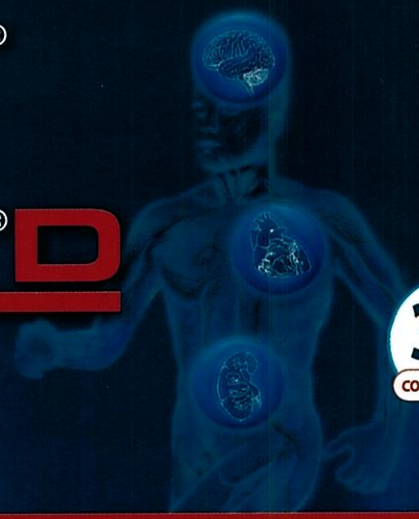
75 Gador 1940-2015

PAXON®

LOSARTAN

PAXON® D

LOSARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA



TAMBIÉN DISPONIBLE POR

30 COMPRIMIDOS

60 COMPRIMIDOS

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

PAXON®

LOSARTAN 50mg

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

PAXON® D

LOSARTAN 50mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

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

PAXON® 100

LOSARTAN 100mg

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

pami 80% | PAP | IOMA | RECETARIO SOLIDARIO

PAXON® D 100/12,5

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

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

PAXON® D 100/25

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg

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

pami 60% | PAP | RECETARIO SOLIDARIO

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

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO *Compromiso Argentino*

GADOR EN CARDIOLOGÍA

Gador *Al Cuidado de la Vida*

http://www.gador.com.ar