REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

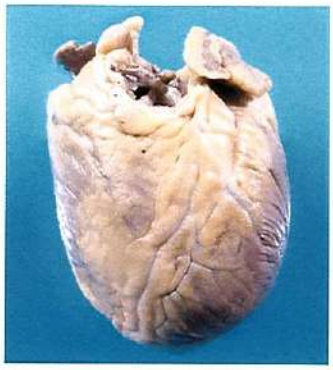
Publicación oficial trimestral de la Federación Argentina de Cardiología.

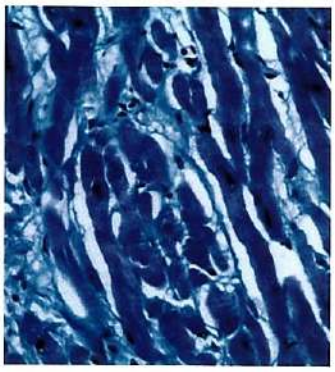
Vol. 41 | N° 4
Octubre-Diciembre
2012

Versión Online:
www.fac.org.ar/revista

Full English
text available

ISSN 0326-646X





EDITORIAL
Insulinzación y riesgo de muerte. Análisis de sus predictores.
Daniel Piskorz 221

ARTÍCULOS DE OPINIÓN
El valor del global longitudinal strain en la estratificación del riesgo pre operatorio.
Enrique Alonso (h) y cols. 223

ARTÍCULOS DE REVISIÓN
Síndrome de Brugada.
Paola Berne y cols. 225

Enfermedad cardiovascular en sujetos con VIH/SIDA.
Gustavo Daniel Risso 235

ARTÍCULOS ORIGINALES
La asociación de Factor de Necrosis Tumoral alfa con fibronectina estimula la migración ex vivo de linfocitos T de pacientes con miocarditis chagásica severa.
Luiz Berbert y cols. 249

Terapias eléctricas en miocardiopatía hipertrófica familiar.
Gerardo Moreno y cols. 254

Predictores de mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 que reciben tratamiento con insulina.
Ricardo López Santi y cols. 261

Estudio comparativo de factores de riesgo CV en jóvenes universitarios.
María Fortino y cols. 269

Variables pronosticas en el SCA sin elevación del ST y su comparación con los scores propuestos por las guías. Seguimiento a largo plazo.
César Zoni y cols. 277

COMUNICACIONES BREVES
Interrupción de la Vena Cava Inferior. No siempre sinónimo de isomerismo izquierdo en el feto.
Carlos García Guevara y cols. 284

CASOS CLÍNICOS
Fibrilación auricular con WPW y su ablación dentro del seno coronario.
Juan Luis Serra 287

Endocarditis infecciosa de válvula tricúspide nativa asociada a Lupus Eritematoso Sistemico y Púrpura Trombótica Trombocitopénica.
Ramón Nicasio Herrera y cols. 292

Hombre joven con amaurosis fugax.
Adrián D'Ovidio y cols. 296

IMÁGENES
Miocardiopatía Hipotiroidea.
Luis Miguel Morales Pérez y cols. 300

Miocardiopatía dilatada: Hallazgos morfológicos en un caso de explante.
Griselda Martínez Salazar y cols. 302

@ EXCLUSIVO ONLINE
Guías de manejo de los síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST. IAM complicado.
Comité de Cardiopatía Isquémica de FAC 306

PROTOCOLOS DE ESTUDIO
Protocolo para el estudio del Espesor Intima-Media y Placas en las carótidas.
Comité Enfermedad Vascular Periférica (FAC) 308

ARTÍCULO ESPECIAL
Declaración sobre coincidencia de terminología con el tipo de evidencia empleada para describir datos de resultados.
HEART Group Editors 313

CARTAS AL EDITOR 314

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

540752/04-2012

BRILINTA™
ticagrelor

BRILINTA® reduce un 16% el riesgo combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes con SCA.

BRILINTA® reduce un 21% el riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con SCA vs clopidogrel.

BRILINTA® en lugar de clopidogrel se puede prevenir 1 de cada 5 muertes dentro del año posterior a un ataque cardíaco.

BRILINTA® reduce un 16% el riesgo de infarto de miocardio en pacientes con SCA vs clopidogrel.

BRILINTA® en cajas de 30 y 60 comprimidos.

LAS SEGUNDAS PARTES SIEMPRE SON BUENAS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.538

BRILINTA ES MARCA REGISTRADA DEL GRUPO DE COMPAÑÍAS ASTRAZENECA.

AstraZeneca

Para mayor información comunicarse con Departamento Médico
Tel. +54 11 4460 9100 - AstraZeneca S.A. - Argerich 536 - (B1706EQL) Haedo
Servicio de Información Médica: deptomedico@astrazeneca.com

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Volúmen 41 Nº 4
Octubre-Diciembre 2012

Autoridades de la Revista

Editor Jefe
Héctor Luciardi

Editores Asociados
Daniel Piskorz
Luis Guzmán
Armando Pacher

Editores Consultores
Gianni Tognoni
Juan Badimon

Editor de Suplementos
Daniel Piskorz
REVAFAC
Sofía Berman

Comité Editorial Nacional

Luis Aguinaga (*Tucumán*)
Raúl Altman (*Buenos Aires*)
Carlos Baudino (*Córdoba*)
Carlos Becker (*Santa Fe*)
Juan Beloscar (*Rosario*)
Mario Bendersky (*Córdoba*)
Sofía Berman (*Tucumán*)
Daniel Boccardo (*Córdoba*)
Julio Bono (*Córdoba*)
Raul Breglia (*Córdoba*)
Edmundo Cabrera Fischer (*Buenos Aires*)
Rodolfo Calvo (*Mendoza*)
Horacio Cingolani (*La Plata*)
Eduardo Conci (*Córdoba*)
Daniel Corsiglia (*La Plata*)
Carlos Cuneo (*Salta*)
Sergio Chain (*Tucumán*)
Néstor De Gennaro (*Rosario*)
Luis De La Fuente (*Buenos Aires*)
Julio De La Riva (*Córdoba*)
Fernando De La Serna (*Tucumán*)
Rafael Díaz (*Rosario*)
Adrián D'Ovidio (*San Juan*)
Eduardo Escudero (*La Plata*)
Fernando Faccio (*Santa Fe*)
Eduardo Farias (*Corrientes*)
Gabriela Feldman (*Tucumán*)
Francisco Femenia (*Mendoza*)
Arturo Fernandez Murga (*Tucumán*)
Joaquín García (*Corrientes*)
Jorge Garguichevich (*Rosario*)
Luis Guzmán (*Córdoba*)
Sergio Hauad (*Tucumán*)
Ramón N. Herrera (*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*)
Jorge López Sosa (*Salta*)
Alberto Lorenzatti (*Córdoba*)
Stella Macín (*Corrientes*)
Felipe Martínez (*Córdoba*)
José Milei (*Buenos Aires*)
Juan Muntaner (*Tucumán*)
Ricardo Obregón (*Corrientes*)
Marcelo Orías (*Córdoba*)
Raul Ortego (*Mendoza*)
Armando Pacher (*Entre Ríos*)
Ernesto Paolasso (*Rosario*)
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*)

Comité Editorial Internacional

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

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

Filten® LP

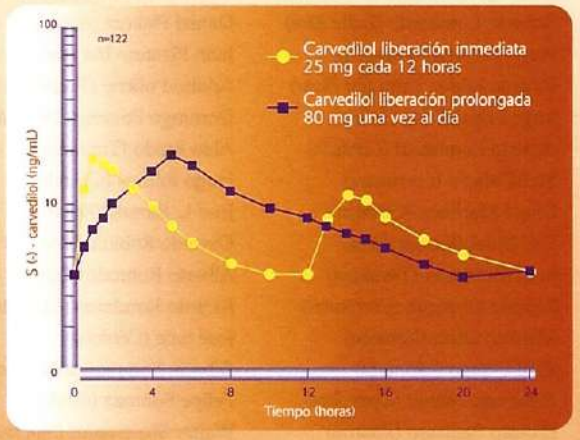
Carvedilol 10-20-40-80 mg

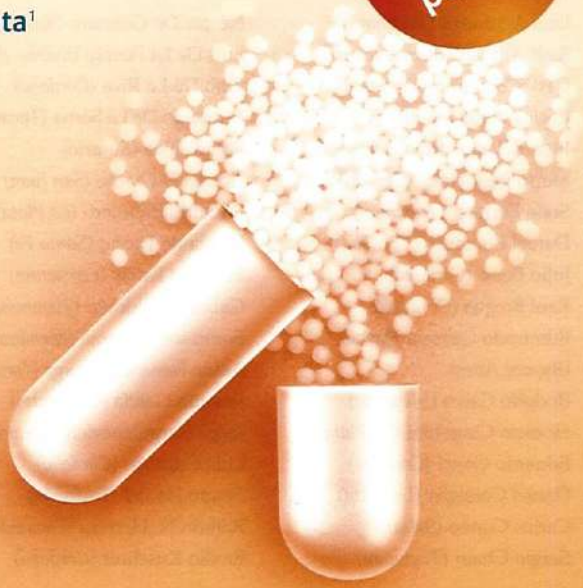
Microgránulos de liberación prolongada

Primer carvedilol en microgránulos de liberación prolongada

Molécula aprobada por FDA

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





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 conteniendo 28 cápsulas con microgránulos de liberación prolongada.

pami 60% INSSJP · RECETARIO SOLIDARIO · IOMA

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. Ver información de prospecto.

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO *Compromiso Argentino*

GADOR EN CARDIOLOGÍA

Gador *Al Cuidado de la Vida*

http://www.gador.com.ar

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Volúmen 41 N° 4
Octubre-Diciembre 2012

Autoridades Mesa Directiva 2012

Presidente
Walter Stoermann
Vicepresidente 1°
Juan Beloscar
Vicepresidente 2°
Miguel Angel Tibaldi

Secretario
Adrián D´Ovidio
Pro-Secretaria
Liliana Gastaldi

Tesorero
Gustavo Alcalá
Pro-Tesorero
José María Lotti

Vocales
Carlos Bernasconi
Gustavo Beder Farez
Sergio Fontana
Fausto Cerruti
Gonzalo Sanz

Secretarías

Comités Científicos
Daniel Piskorz
Consensos Institucionales
Sergio Hauad
Docencia
Raúl Ortego

Ética
Daniel Peroni
Eventos Científicos
José Pablo Sala
Informática Médica
Armando Pacher

Planeamiento y Desarrollo en Gestión
Eduardo Valeff
Subsecretaría de Investigación Clínica
Elena C. Lascano

Investigación Médica
Néstor Vita
Desarrollo de la Red Nacional de RCP
Daniel Corsiglia
Jerarquización del Acto Médico
Ladislao Endrei

Comités de Subespecialidades

Arritmias y Electrofisiología
Francisco Femenia
Bioingeniería
Federico Paschetta
Cardiología Aero-Espacial
Leonardo De Benedetti
Cardiología del Ejercicio
Alberto Rubén Asenjo
Cardiología Intervencionista
Miguel Larribau
Cardiología Nuclear
Víctor Hasbani

Cardiología Pediátrica
Sandra Romero
Cardiopatía Isquémica
Jorge Vilariño
Ciencias Básicas
Néstor Gustavo Pérez
Cirugía y Recuperación Cardiovascular
Ariel Baigorria Jayat
Ecocardiografía
Ricardo Obregón

Emergencias Cardiovasculares
Carlos Campanini
Enfermedad de Chagas
Federico Nuñez Burgos
Enfermedad Vascular Periférica y Stroke
Carlos Ciancaglini
Enfermedades Cardiovasculares en la Mujer
Mónica Ramírez

Epidemiología y Prevención
Gustavo Alcalá
Hipertensión Arterial
Luis María Pupi
Insuficiencia Cardíaca
Soledad Alvarez
Miocardiopatías
Adrián Fernández
Técnicos y Enfermeros en Cardiología
Carla López

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

Vol. 41 de 2012
> N° **1** · 31 de Marzo.
> N° **2** · 30 de Junio.
> N° **3** · 30 de Setiembre.
> N° **4** · 1 de Diciembre.

Suplementos 2012
> N° **1** de 2012 · Abstract del XXX Congreso Nacional de Cardiología 2012.
> N° **2** de 2012 · El impacto de la enfermedad neumocóccica en los pacientes con patología cardiovascular.
> N° **3** de 2012 · Temas de Cardiología Intervencionista.

LA CARDIOLOGÍA DE LA MANO DE FAC HACIA EL MUNDO

WORLD HEART FEDERATION®

La FAC designada como miembro Asociado de la WHF

Actividades conjuntas con la WHF

Plan trianual entre WHF-FAC y Estado Nacional, Provincial y Municipal, en torno a la prevención de las ECV dirigidas a la comunidad:

- Ampliación de la campaña 100.000 corazones a países limítrofes.
- Divulgación de las últimas guías de cesación tabáquica.
- Adhesión al 29 de septiembre, día de la prevención de enfermedades cardiovasculares en mujeres y niños.
- Plan de alimentación saludable.

Capítulo Argentino del ACC

Organización conjunta FAC-SAC-ACC

El American College of Cardiology dispone de una prestigiosa y dinámica oferta académica que permitirá la actualización permanente de nuestros miembros, con actividades virtuales y presenciales. Se lanzará en Octubre en Buenos Aires y estará disponible, además, en nuestro próximo Congreso 2013.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE Cardiología

Maestría FAC-SEC

Se lanzará este año

Los miembros FAC podrán acceder, previa selección efectuada por FAC, a una maestría virtual de cardiología clínica, en conjunto con la SEC y la Universidad Miguel Hernández de España, con la coordinación y adaptación de contenidos por distinguidos miembros de nuestro Claustro Docente.
Las becas en número de 300, serán cedidas por el **Laboratorio Menarini**.

MENARINI

www.fac.org.ar

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Volúmen 41 Nº 4
Octubre-Diciembre 2012

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 **Sur de Córdoba**
- 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**

carvedil retard

CARVEDILOL

Betabloqueante con acción vasodilatadora de una toma diaria

Presentaciones
Envases conteniendo
28 cápsulas de liberación prolongada.

EN VADEMECUM pami 60%

EN VADEMECUM IOMA

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

Bagó
Ética al servicio de la salud

CardioInsumosFAC
Catálogo de Insumos Cardiológicos

Equipamiento e insumos en un solo lugar:

www.cardioinsumosFAC.com.ar

- INSUMOS
- ULTRASONIDOS
- ECODOPPLERS
- DESFIBRILADORES
- DESFIBRILADORES
- HOLTERS
- TENSIOMETROS
- CARDIOGRAFOS
- ESTETOSCOPIOS
- EMERGENCIA

visualatin - visualatin.com

Simplicidad de uso

1. Ingresa a www.CardioInsumosFAC.com.ar
2. Se registra como usuario.
3. Comienza a operar.

www.cardioinsumosfac.com.ar

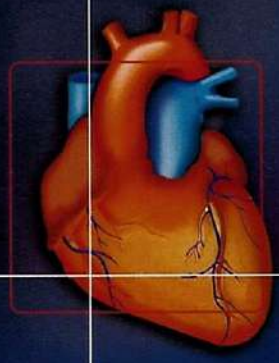
Beneficios

+ Búsqueda regional de productos.
+ Comparativa de alternativas.
+ Datos de las empresas que operan.
+ Información técnica de productos.
+ Promociones exclusivas.
+ Respaldo de FAC.

Un nuevo servicio de la
Federación Argentina de Cardiología

Con la participación de:

BIOLINKER · CardioVex · DIGIMED · Lilis S.A. Instrumental Médico · LIFEPAK® 1000 DEA para ambulancias. · Tecnoimagen · SILFAB



Cardio

HOLTER

http://www.cardiovex.com.ar

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

Sistema de monitoreo electrocardiográfico ambulatorio

Características del sistema:

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

ECG

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

Sistema de Electrocardiografía de 12 derivaciones

Características del sistema:

EL SISTEMA CARDIOVEX ECG OFRECE MAS ALTA TECNOLOGIA PARA REALIZAR ELECTROCARDIOGRAMAS

- Adquisición y visualización simultanea de las 12 derivaciones estándares en tiempo real.
- Visualización permanente de frecuencia cardiaca.
- Corrector de línea de base para la estabilización del trazado.
- Selector de filtros para la disminución del ruido muscular y la eliminación del ruido de línea de alimentación.
- Archivado de la totalidad del estudio en el disco duro, asociado a una base de datos de pacientes.
- Registro completo del estudio con todos los datos de latidos.
- Posibilidad de comparar estudios
- Generador de informes configurable por el usuario.
- Software en español/inglés/portugués bajo Windows 98 SE/ME/2000/XP/VISTA.

CE

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

Vex

ERGOMETRIA

Sistema de ergometría de 12 derivaciones

Características del sistema:

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

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

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

M.A.P.A

Características del equipo:

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

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

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

Requerimientos mínimos:

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

DNV NORWEGIAN ACCREDITATION 5093
ISO 9001/ ISO 13485 COMPAÑÍA CERTIFICADA

BENEFICIOS
PARA EL MIEMBRO DE FAC

Socio Sociedad Federada con cuota FAC al día

UNIVERSIDAD ISALUD

Podrán obtener el **10 % de descuento** sobre las cuotas y los aranceles de toda la oferta académica de grado, posgrado, formal, a distancia y de extensión de la Universidad I Salud.

MSD

Con este acuerdo accederá al **full text** de las Revistas Científicas internacionales más prestigiosas, a un solo click de distancia.

Renovación del convenio que permite el acceso a búsquedas bibliográficas, programas de formación biomédica continua, participación del programa de entrevistas científicas RedCibe, entre otras cosas.

RIMA

El convenio con Rima es una prestigiosa herramienta de **actualización científica permanente**. En breve, se ampliarán las suscripciones para los miembros con cuota FAC al día.

Alianzas que potencian la Institución

AREA CARDIOPROTEGIDA

Acuerdo Tripartito entre FAC y Fundaciones Cardio y UDEC

El acuerdo tiene como objetivo trabajar conjuntamente en el desarrollo de la cardioprotección, como herramienta de formación docente y afianzamiento del federalismo.

5 HISPANOS
Café&Snacks

La FAC certificó productos de 5 Hispanos

Estos productos cumplen con el Código Alimentario Argentino, la legislación vigente y el Reglamento de Certificaciones de FAC. Alienta el bajo consumo de sodio y se enmarca en el Programa de Alimentación Saludable que la FAC lleva a cabo a través de su Comité de Epidemiología y Prevención.

Más información en **www.fac.org.ar**

ÚNICO EN ARGENTINA

LERCADIP®

LERCANIDIPINA 10 - 20 mg

En Hipertensión Arterial, hace la diferencia.

6 RAZONES PARA PRESCRIBIR LERCADIP®

- Presenta eficacia antihipertensiva durante las 24hs.[1]
- Posee mayor selectividad vascular en comparación con otros bloqueantes de los canales de calcio.[2]
- Mejora la función cognitiva.[3]
- Produce regresión de los cambios estructurales vasculares asociados a la HTA.[4]
- Disminuye la incidencia de edema a menos de la mitad en comparación con amlodipina.[5]
- Mejora la adherencia al tratamiento.[6]

Presentaciones:

LERCADIP® 10 mg - 20 mg.

Envases con 30 comprimidos recubiertos.

pami 50%

RECETARIO SOLIDARIO

1. Macchiarulo C y col. Antihypertensive effects of six calcium antagonists: evidence from Fourier analysis of 24-hour ambulatory blood pressure recordings, Curr Ther Res 2001; 62 (4) 236-253. 2. Bang LM y col: Lercanidipine : a review of its efficacy in the management of hypertension. Drugs 2003;63 (22):2449-72. 3. Tisaire-Sanchez J y col; Assessment of cognitive function in patients with essential hypertension treated with lercanidipine; Vasc Health Risk Manag 2006; 2 (4): 491-498. 4. Grassi Guido y Col., Effects of long-term lercanidipine or hydrochlorothiazide administration on hypertension-related vascular structural changes; Blood Pressure 2006; (15) 5: 268-274. 5. Leonetti G y col: Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. Am J Hypertens 2002 Nov; 15 (11) 1019-20. 6. Prandin MG y col; High Blood Press 2000; 9 Suppl. 1: S18-S19.

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO
Compromiso Argentino

GADOR EN CARDIOLOGÍA

Gador
Al Cuidado de la Vida

http://www.gador.com.ar

Adhiera a la Campaña de la Federación Argentina de Cardiología y la Fundación Cardio. Cuantas más personas lo hagan, más poderoso será el reclamo, más posibilidades de éxito tendremos y si el convenio es finalmente ratificado, podremos organizar campañas de difusión para evitar que el 40% de los niños argentinos, hoy expuestos al humo de segunda mano, sigan siendo perjudicados por la ignorancia o la desidia de sus propios padres, para modificar las políticas fiscales respecto de los impuestos a la comercialización, aumentándolos para que la compra de un paquete de muerte sean menos accesible a los bolsillos de los adolescentes, reduciendo automáticamente el número de los que se inician, para que el incremento de los impuestos al cigarrillo sirva para solventar con recursos genuinnos los ingentes gastos en salud derivados de su consumo y para tantas cosas más.

Los argentinos nos quejamos muy pero muy frecuentemente de carecer de posibilidades de participación activa en la vital salvaguardia de nuestros derechos, solicitamos seguridad, mejores transportes, más control policial para protegernos de una ola de inseguridad que parece invadirnos, sitiarnos, en definitiva, matarnos.

Hoy nosotros, Fundación Cardio y Federación Argentina de Cardiología, denunciamos a un asesino que está suelto, al que usted conoce, y al que con un simple clic, puede ayudar a atacar para evitar que él a su vez, perjudique, enferme o asesine impunemente a su hijo o nieto.

No permanezca indiferente.

Simplemente, entre en la página **www.fundacioncardio.org.ar** y pase a formar parte del Registro Nacional de Adherentes para solicitar que nuestro Congereso ratifique el Convenio Marco de la Organización Mundial de la Salud que posibilitará planear la lucha contra este asesino serial con mejores armas y recursos.

FUNDACION cardio

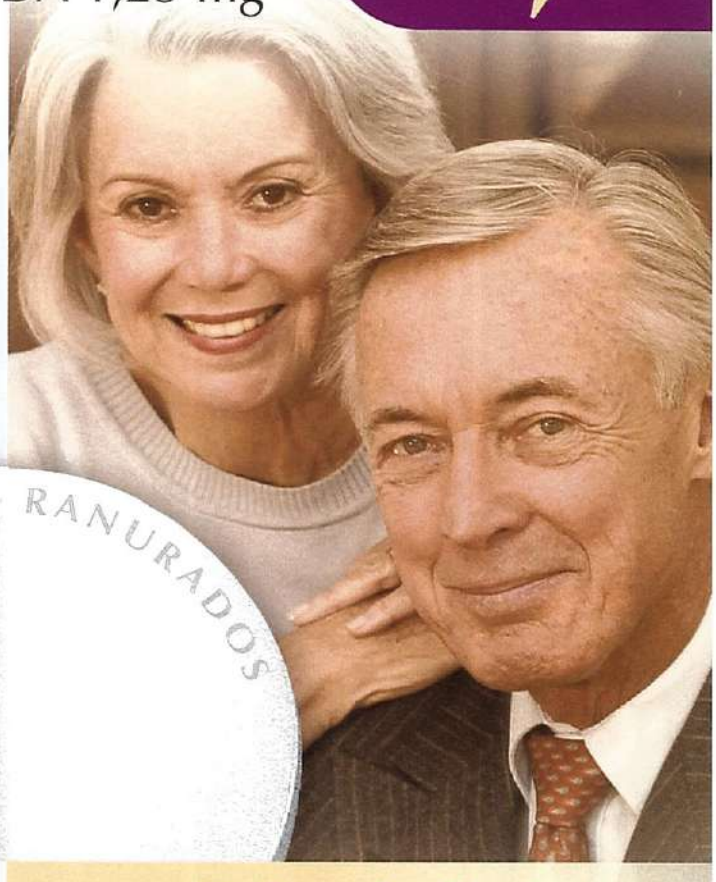
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Dr. Carlos Lorente.
Presidente de Fundación Cardio.

DIUREX A

HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
AMILORIDA 1,25 mg

12,5



COMPRIMIDOS RANURADOS

La dosis más baja de tiazida

HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg

+

Bajas dosis de ahorrador de potasio

AMILORIDA 1,25 mg

Presentación: envases por 30 comprimidos ranurados

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

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

Bagó
Ética al servicio de la salud

SUSCRIPCIÓN 2013 REVISTA FAC

FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

4

revistas anuales

$ 360

Si ud.

no es miembro de FAC
envíe sus datos a:
edifac@fac.org.ar

ya es socio de alguna
de las sociedades federales
actualice sus datos,
envíe un mail a:
vbiasin@fac.org.ar

Para envío de
Artículos Científicos:

Bulnes 1004 | C1176ABT
Buenos Aires | Argentina
Tel./Fax: (011) 4866-5910
ó (011) 482-0935

No cualquiera puede ganarse este uniforme

... y no cualquier estatina puede demostrar reducción del riesgo CV en un amplio rango de pacientes

PAMI 80% **IOMA INCLUIDO**

LIPITOR® atorvastatina cálcica | comprimidos recubiertos **hace la diferencia**

PRESENTACIONES

Lipitor 10mg x 30 comprimidos
Lipitor 10mg x 60 comprimidos
Lipitor 20 mg x 30 comprimidos
Lipitor 20 mg x 60 comprimidos
Lipitor 40mg x 30 comprimidos

Pfizer LINEA CARDIOMETABOLICA

LIPITOR - ATORVASTATINA CÁLCICA. Comprimidos recubiertos. Venta Bajo Receta. FORMULA: Cada comprimido recubierto contiene: Lipitor 10 mg: Atorvastatina cálcica 10,85 mg. Excip. c.s. Lipitor 20 mg: Atorvastatina cálcica 21,69 mg. Excip. c.s. Lipitor 40 mg: Atorvastatina cálcica 43,38 mg. Excip. c.s. ACCIÓN TERAPÉUTICA: Hipolipemiante. Inhibidor de la HMGCo-A reductasa. INDICACIONES: Prevención de la Enfermedad Cardiovascular: En pacientes adultos sin enfermedad cardiaco-coronaria clínicamente evidente, pero con factores múltiples de riesgo para enfermedad cardiaco-coronaria. En pacientes con diabetes tipo 2 y sin enfermedad cardiaco-coronaria clínicamente evidente pero con factores múltiples de riesgo para enfermedad cardiaco-coronaria tales como retinopatía, albuminuria, tabaquismo o hipertensión. En pacientes con enfermedad cardiaco-coronaria clínicamente evidente. Hipercolesterolemia. POSOLOGIA Y ADMINISTRACION: Hipercolesterolemia (Heterocigota Familiar y no Familiar) y Dislipidemia Mixta (Fredrickson Tipo IIa y IIb): El rango de dosificación de Lipitor es de 10 a 80 mg una vez al día. Lipitor puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. Hipercolesterolemia Heterocigota Familiar en Pacientes Pediátricos (10-17 años de edad): La dosis inicial de Lipitor recomendada es de 10 mg/día; la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día (las dosis mayores a 20 mg no han sido estudiadas en esta población de pacientes). Hipercolesterolemia Homocigota Familiar: La dosis de Lipitor es 10 a 80 mg/día. Terapia Concomitante: Atorvastatina cálcica puede usarse en combinación con una resina captadora de ácidos biliares para obtener un efecto aditivo. La combinación de los inhibidores HMG-CoA reductasa con fibratos, generalmente debe ser evitada. Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal: La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción de colesterol LDL por atorvastatina cálcica; por lo que el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal no es necesario. CONTRAINDICACIONES: Enfermedad hepática activa o niveles persistentemente elevados de transaminasas séricas; hipersensibilidad a cualquier componente de esta medicamento. ADVERTENCIAS: Disfunción Hepática: Los inhibidores de HMG-CoA reductasa, al igual que algunas otras terapias para reducir el colesterol, se han asociado con las anormalidades bioquímicas de la función hepática. Las elevaciones persistentes de las transaminasas séricas (> 3 veces el límite superior de lo normal [LSN] que ocurrieron en 2 o más ocasiones) aparecieron en el 0,7% de los pacientes que recibieron atorvastatina cálcica en ensayos clínicos. La incidencia de estas anormalidades fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3% para 10, 20, 40 y 80 mg, respectivamente. Se recomienda que las pruebas de la función hepática se realicen antes y a las 12 semanas después del inicio de la terapia y antes de cualquier incremento de la dosis y periódicamente después de la misma (por ej. cada 6 meses). Musculoesquelético: Al igual que con otras drogas, se han informado raros casos de rabdomiolisis con falla renal aguda secundaria a mioglobinuria. Atorvastatina cálcica debe interrumpirse o suspenderse temporalmente en cualquier paciente con cuadro agudo serio que sugiera miopatía o que tenga un factor predisponente para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (por ej. infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones metabólicas endócrinas severas o de electrolitos y crisis convulsivas no controladas). Embarazo y Lactancia. Categoría X. ATORVASTATINA CÁLCICA DEBE SER ADMINISTRADO A MUJERES EN EDAD FÉRTIL SÓLO CUANDO TALES PACIENTES TENGAN MUY POCAS PROBABILIDADES DE QUEDAR EMBARAZADAS Y HAYAN SIDO INFORMADAS DE LOS RIESGOS POTENCIALES. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando esta droga, la terapia debe interrumpirse y se le debe informar a la paciente sobre los riesgos potenciales que corre el feto. A causa de las posibles reacciones adversas en infantes en período de lactancia, las mujeres que toman Lipitor no deben amamantar. Uso Pediátrico: La experiencia del tratamiento en niños se limita a las dosis de Lipitor hasta 80 mg durante 1 año en 8 pacientes pediátricos con hipercolesterolemia homocigota familiar (FH). Anormalidades no clínicas o bioquímicas se informaron en estos pacientes. Ninguno de estos pacientes tenía menos de 2 9 años de edad. Uso en Ancianos: La seguridad y eficacia de atorvastatina cálcica (10 - 80 mg) en pacientes geriátricos (≥ 65 años de edad) se evaluó en el estudio ACCESS. En la semana 54 de este estudio abierto, 1958 pacientes iniciaron la terapia con 10 mg de atorvastatina cálcica. De estos, 835 eran ancianos (≥ 65 años de edad) y 1123 no eran ancianos. El cambio medio en el C-LDL basal después de 6 semanas de tratamiento con atorvastatina cálcica 10 mg fue -38,2% en los pacientes ancianos contra -34,6% en el grupo de pacientes no ancianos. Los porcentajes de interrupción debido a eventos adversos fueron similares entre los dos grupos de otarios. No hubo diferencias en la presencia de anormalidades de laboratorio clínicamente relevantes entre los dos grupos etarios. REACCIONES ADVERSAS: Cuerpo en General: Dolor de pecho, edema facial, fiebre, rigidez del cuello, malestar, reacción de fotosensibilidad, edema en general. Sistema Digestivo: Náuseas, gastroenteritis, pruebas anormales de las funciones del hígado, colitis, vómito, gastritis, sequedad bucal, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, glositis, úlceras en la boca, anorexia, aumento de apetito, estomatitis, cólico biliar, queilitis, úlcera duodenal, disfagia, enteritis, melena, hemorragia intestinal, úlcera estomacal, tenesmo, estomatitis ulcerosa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática. Sistema Respiratorio: Bronquitis, rinitis, neumonía, disnea, asma, epistaxis. Sistema Nervioso: Insomnio, mareos, parestesia, somnolencia, amnesia, sueño anormal, libido disminuida, labilidad, falta de coordinación, neuropatía periférica, tortícolis, parálisis facial, hipercinesia, depresión, hipoestesia, hipertonía. Sistema Musculoesquelético: Artritis, calambres en las piernas, bursitis, tenosinovitis, mialgia, contractura tendinosa, miosítis. Piel y Apéndices: Prurito, dermatitis, alopecia, piel seca, sudor, acné, urticaria, eczema, seborrea, úlceras de piel. Sistema Urogenital: Infección del tracto urinario, alteración de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, cálculos renales, nocturia, epididimitis, enfermedad fibroquística, hemorragia vaginal, albuminuria, agrandamiento del pecho, metrorragia, nefritis, incontinencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, eyaculación anormal, hemorragia uterina. Sentidos Especiales: Ambliopía, tinnitus, sequedad ocular, alteración de la refracción, hemorragia ocular, sordera, glaucoma, parosmia, pérdida del sabor, trastornos del sabor. Sistema Cardiovascular: Palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión postural, flebitis, arritmias, angina de pecho, hipertensión. Alteraciones Nutricionales y Metabólicas: Edema periférico, hiperglucemia, creatina fosfocinasa elevada, gota, aumento de peso, hipoglucemia. Sistema Hémico Linfático: Equimosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, petequias. Experiencia Posterior a la Comercialización: Anafilaxia, edema angioneurótico, rashes bullosos (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens - Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), rabdomiolisis y fatiga. PRESENTACIONES: Lipitor 10 mg y Lipitor 20 mg: envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos. Lipitor 40 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos. CONSERVACION: Conservar a temperatura ambiente controlada entre 20°C y 25°C. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. No utilizar después de la fecha de vencimiento. EMIMS. Certificado N° 46.141. Industria Alemana. Importado por Laboratorio Elea SACIFy A, Sanabria 2353, CABA, Argentina. D.T.: Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico. Rev. Abril 2008.

Servicio Posventa Eccosur

Junto a nuestros clientes todo el tiempo,
para brindarles apoyo, canalizar sus inquietudes
y solucionar sus problemas.

Año a año más profesionales e instituciones cardiológicas eligen nuestros productos.

Lo hacen por la calidad de nuestros trazados, la confiabilidad de nuestras mediciones, la confianza en nuestra marca.

Estar junto a nuestros clientes todo el tiempo, para brindarles apoyo, canalizar sus inquietudes y solucionar sus problemas, le otorga a nuestros productos un valor adicional: La Posventa.

Queremos seguir creciendo junto a usted.

Equipos	Software
Holter HT103	integra sur
ECG view stress test	eco estres
ECG view	eco file
MAPA MP260	
MrPA eccosur	

ecosur® Software y Equipamiento para Cardiología

EKOSUR S.A.
Av. Córdoba 1367 Piso 13
Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54) 11 4816.4585
www.eccosur.com

Argentina

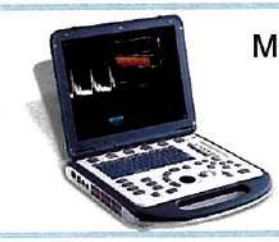
ISO 9001/ISO 13485 CERTIFIED COMPANY

DIGIMED

ECOCARDIOGRAFÍA

DC-6 Expert

DC-7


M5

mindray M7

El ecógrafo color portátil de alta gama.

Calidad cristalina de imagen y alta sensibilidad.

Las prestaciones de un equipo rodante en un ecógrafo liviano y portátil.

Electrocardiógrafos

Heart Mirror IKO 3 | Heart Screen 60G | Heart Screen 80GL

Presurometría

ABPM-04

GE Vivid 7 Dimension

Digimed S.A. desde siempre comprometidos en ofrecerle los mejores Doppler Color Reacondicionados Premium

DIGIMED

DIGIMED S.A. Sede Central
Guevara 1230 (C1427BSF)
Ciudad de Buenos Aires
Tel.: (011)4555-3322
Fax:(011) 4551-8377
ventas@digimed.com.ar

DIGIMED CÓRDOBA:
Ob. Salguero 719 10º B
Córdoba
Fax: (0351) 460-3330

DIGIMED ROSARIO:
Mendoza 2852
Rosario - Santa Fe
Fax: (0341) 436-1141

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

Todos los productos son marca registrada de Siemens. Las imágenes son sólo de carácter ilustrativo.

MÁS OMEGA 3, MENOS RIESGO CARDIOVASCULAR.

Porcentaje de Omega 3
cada 100 ml de aceite

Chiacaps®
Cápsulas de aceite de chia

Omega 3 Corazón 10

Ayuda a reducir los niveles de colesterol y triglicéridos.

Evidencias científicas demuestran que el aceite de chia es la fuente natural más rica en ácidos grasos Omega 3. A diferencia de los aceites de pescado, no tiene sabor ni olor desagradable. Para la prevención de las enfermedades cardiovasculares es importante realizar ejercicio físico y mantener una dieta rica en ácidos grasos Omega 3.

Suplementa **dietas insuficientes**. Consulte a su **médico y/o farmacéutico**.

Dudas o consultas:
0800-333-3532
www.chiacaps.com

Laboratorio ELEA

SILFAB
CUIDAMOS SU SALUD

NEBULIZADORES Y PRODUCTOS
PARA EL CUIDADO DE LA SALUD.

LÍNEA DE TENSIÓMETROS DE TECNOLOGÍA JAPONESA

CALIDAD CITIZEN
Micro HumanTech

T311

Semiautomático

CE 0086 A.N.M.A.T

T453

Automático

CE 0086 A.N.M.A.T

T605

Muñeca

CE 0086 A.N.M.A.T

CERTIFICADO
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA
FUNDACION cardio

Nos enorgullecemos en comunicarles que La Federación Argentina de Cardiología nos ha otorgado su aval, reconociendo la calidad Citizen y el compromiso de Silfab por seguir brindándoles los mejores productos del mercado.

Más de 30 años cuidando la salud de tu familia.

Av. Del Barco Centenera 3481 (C1437ACG), CABA, Argentina | Tel./Fax: (54-11) 4919-0606 | info@silfab.com.ar

www.silfab.com.ar

5 HISPANOS
nuevas opciones para contribuir a alcanzar una vida más saludable
5 HISPANOS
Frutos Secos
Krach-itos
Snacks
Almendras
Mix Tradicional
Mix Deportivo
Mix Tropical
Krachitos
Palitos Fritos
Mani Tostado Pelado
Sin Sal
Fritos De Maiz con Queso
Papas fritas Reducidas en Sodio

GADOR EN **DIABETES**

PRIMERA OPCIÓN TERAPÉUTICA PARA LA ENFERMEDAD CARDIOMETABÓLICA[1-2]

Diabesil®
Metformina 500 mg

Diabesil® AP-850
Metformina 850 mg

Diabesil® AP-1000
Metformina 1000 mg

Presentaciones:
envases conteniendo 30 y 60 comprimidos

pami 80% IOMA RECETARIO SOLIDARIO

PRIMERA OPCIÓN TERAPÉUTICA PARA LA INSULINODEFICIENCIA[3]

Presentaciones:
envases conteniendo
30 comprimidos

Hipoglut® 2
Glimepirida 2 mg

Hipoglut® 4
Glimepirida 4 mg

pami 50% IOMA RECETARIO SOLIDARIO

EL TRATAMIENTO DUAL PARA EL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2

Hipoglut® Met 2-500
Glimepirida 2 mg - Metformina 500 mg

Hipoglut® Met 2-1000
Glimepirida 2 mg - Metformina 1000 mg

Hipoglut® Met 4-1000
Glimepirida 4 mg - Metformina 1000 mg

Presentaciones:
envases conteniendo 30 comprimidos

pami 50% RECETARIO SOLIDARIO

NEUROPROTECCIÓN EFICAZ Y SEGURA

Presentación:
envase conteniendo
30 comprimidos recubiertos

NEURO BILETAN®
ACIDO TIOCTICO 600 MG

pami 50% PAP Preserfar RECETARIO SOLIDARIO

1. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group; Lancet 1998 Sep 12;352(9131):854-65. 2. Nathan DM y col; Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes; Diabetes Care 2009 Jan;32(1):193-203. 3. Gregorio F y col; Effects of glimepiride on insulin and glucagon release from isolated rat pancreas at different glucose concentrations; Acta Diabetol 1996 Mar;33(1):25-9.

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO
Compromiso Argentino

GADOR EN DIABETES

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

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA
DE CARDIOLOGIA

Volúmen 41 Nº 4
Octubre-Diciembre 2012

Contenido

EDITORIAL

221-222 Insulinzación y riesgo de muerte. Análisis de sus predictores.
Insulin therapy and risk of death. Analysis of predictors.
Daniel Piskorz (Rosario, ARGENTINA)

ARTÍCULO de OPINIÓN

223-224 El valor del global longitudinal strain en la estratificación del riesgo pre operatorio.
Global longitudinal strain in the preoperative risk stratification.
Enrique Alonso (h) y cols. (Creteil, FRANCIA)

ARTÍCULOS de REVISION

225-234 Síndrome de Brugada.
Brugada syndrome
Paola Berne y cols. (Barcelona, ESPAÑA)

235-248 Enfermedad cardiovascular en sujetos con VIH / SIDA.
Cardiovascular Disease in Patients with HIV / AIDS
Gustavo Daniel Risso (Buenos Aires, ARGENTINA)

ARTICULOS ORIGINALES

249-253 La asociación de Factor de Necrosis Tumoral alfa con fibronectina estimula la migración ex vivo de linfocitos T de pacientes con miocarditis chagásica severa.
Association of Tumor Necrosis Factor-alpha with fibronectin stimulates ex vivo migration of T lymphocytes in patients with severe chagasic myocarditis.
Luiz Berbert y cols. (Rosario. ARGENTINA)

254-260 Terapias eléctricas en miocardiopatía hipertrófica familiar.
Electrical therapies in familial hypertrophic cardiomyopathy
Gerardo Moreno y cols. (Misiones, ARGENTINA / Madrid, ESPAÑA)

Nuevas Presentaciones

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

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

PRESENTACIONES:

SYNCROCOR® 5, 10 y 20 mg por 28 comprimidos

50% pami IOMA

No interfiere con la **función sexual.**

García-Giralda Ruiz y cols. Hipertensión (Madr)2007;24(6):231-8.

Nuevo

Syncrocor® D

Nebivolol / Hidroclorotiazida

Efecto **sinérgico** en el **control de la tensión arterial.**

Lacourciere Yues et al. Am J Hypertens 1994; 7: 137-45

La **combinación** mantiene el **perfil metabólico favorable de nebivolol.**

Marazzi G. et al. Adv Ther 2010; 27: 655-664

PRESENTACIONES:

SYNCROCOR® D 5/12.5 mg por 28 comp. rec.

SYNCROCOR® D 5/25 mg por 28 comp. rec.

50% pami

Optima tolerancia de la combinación.

Para mayor información contactar a nuestros representantes o llamar al **0800-6663342**

IVAX TEVA CardioMetabolismo

Group Member

Contenido

261-268 Predictores de mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 que reciben tratamiento con insulina.
Prediction of mortality through cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients treated with insulin
Ricardo López Santi y cols. (La Plata, ARGENTINA)

269-276 Estudio comparativo de factores de riesgo CV en jóvenes universitarios.
A Comparative Study of Cardiovascular Risk Factors in College Students, 1995-2010.
María Fortino y cols. (Santa Fe, ARGENTINA)

277-283 Variables pronosticas en el SCA sin elevación del ST y su comparación con los scores propuestos por las guías. Seguimiento a largo plazo.
Prognostic variables in non ST elevation acute coronary syndrome compared to the scores given by guidelines. Long-term follow-up
Cesar Zoni y cols. (Corrientes, ARGENTINA)

COMUNICACIONES BREVES

284-286 Interrupción de la vena cava inferior. No siempre sinónimo de isomerismo izquierdo en el feto.
Inferior vena cava interruption. Not always a synonym of left isomerism in the fetus. Presentation of three cases.
Carlos García Guevara y cols. (La Haban, CUBA)

CASOS CLÍNICOS

287-291 Fibrilación auricular con WPW y su ablación dentro del seno coronario.
Atrial Fibrillation with WPW and Ablation within the Coronary Sinus.
José Luis Serra (Córdoba, ARGENTINA)

292-295 Endocarditis infecciosa de válvula tricúspide nativa asociada a Lupus Eritematoso Sistemico y Púrpura Trombótica Trombocitopénica.
Tricuspid valve endocarditis associated to lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura.
Ramón Nicasio Herrera y cols. (Tucumán, ARGENTINA)

ILDUSARTAN

Amlodipina + Losartán Potásico

Combinación antihipertensiva con altos beneficios cardiovasculares

- Mecanismos de acción sinérgicos
- Mayor protección de los órganos blanco
- Mayor tasa de respondedores
- Logro de metas de TA más rápido
- Efectos metabólicos favorables en el paciente hipertenso

PAMI 50%

Línea Ilduc

ILDUC

Fórmula:
Ilduc 5: Amlodipina 5 mg.
Ilduc 10: Amlodipina 10 mg.
Presentación:
Ilduc 5: Envases con 30 comprimidos ranurados.
Ilduc 10: Envases con 30 comprimidos multirranurados.

ILDUC DUO

Fórmula:
Ilduc Duo 2,5/10:
Amlodipina (como amlodipina besilato) 2,5 mg, Benazepril clorhidrato 10,0 mg
Ilduc Duo 5/10:
Amlodipina (como amlodipina besilato) 5,0 mg, Benazepril clorhidrato 10,0 mg
Ilduc Duo 5/20:
Amlodipina (como amlodipina besilato) 5,0 mg, Benazepril clorhidrato 20,0 mg
Presentación:
Ilduc Duo 2,5/10: Envases con 30 cápsulas.
Ilduc Duo 5/10: Envases con 30 cápsulas.
Ilduc Duo 5/20: Envases con 30 cápsulas.

ILDUSARTAN

Fórmula:
Ildusartan 5/50:
Amlodipina 5 mg + Losartán Potásico 50 mg
Ildusartan 5/100:
Amlodipina 5 mg + Losartán Potásico 100 mg
Presentación:
Ildusartan 5/50:
Envases con 30 cápsulas.
Ildusartan 5/100:
Envases con 30 cápsulas.

Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

Contenido

296-299 Hombre joven con amaurosis fugax.
Young man with amaurosis fugax
Adrián D'Ovidio y cols. (San Juan, ARGENTINA)

IMÁGENES

300-302 Miocardiopatía hipotiroidea.
Hypothyroid cardiomyopathy.
Luis Miguel Morales Pérez y cols. (La Habana, CUBA)

303-305 Miocardiopatía dilatada: Hallazgos morfológicos en un caso de explante.
Cardiomyopathy dilated: morphological findings in a cardiac explant.
Griselda Martínez Salazar y cols. (Monterrey, MEXICO)

REVAFAC | RECERTIFICACIÓN

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

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

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

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

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

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

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

Prevenar 13

Vacuna Neumocócica Conjugada 13-Valente

- **La cantidad de adultos mayores de 50 años de edad en Latinoamérica está aumentando en forma sustancial.**[2]
- **La neumonía neumocóccica es una enfermedad seria que afecta a millones de personas en Latinoamérica.**[3]
- **En Argentina se estiman 120.000 casos por año.**[3]
- **A pesar del avance terapéutico la mortalidad en pacientes con neumonía neumocóccica no ha variado significativamente.**[4-5]

La primera y única vacuna neumocóccica conjugada aprobada para mayores de 50 años[1]

- √ **La única vacuna neumocóccica para adultos que, mediante conjugación, generaría una respuesta inmune dependiente de células T**[6,7]
- √ **Incluye 68 % de los serotipos que más comúnmente infectan a los pacientes en Latinoamérica mayores de 60 años**[8]
- √ **Puede ser coadministrada en conjunto con la vacuna inactivada trivalente contra la influenza (TIV). No se ha investigado el uso concomitante con otras vacunas para adultos**[9]
- √ **Puede ser administrada tanto a adultos previamente inmunizados con PPV23 como a personas naïve**[1]
- √ **Perfil de seguridad aceptable y generalmente bien tolerada**[1]

REFERENCIAS: 1. Prevenar 13 USPI, 2011. **2**. Economic Commission for Latin America and the Caribbean: Latin American and Caribbean Demographic Centre (CELADE)—Population Division. America and Caribbean: population estimates and projections, 1950-2050. Demographic Bulletin. 2004;37(73):1-254. **3**.Isturiz RE, Luna CM, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. Int J Infect Dis. 2010;14(10):e852-e856. **4**.Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, et al. Pneumonia: still the old man's friend? Arch Intern Med. 2003;163:317-323. **5**.Garnacho-Montero J, Garcia-Cabrera E, Diaz-Martin A, et al. Determinants of outcome in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia: importance of early adequate treatment. Scand J Infect Dis. 2010;42:185-192. **6**. Prevenar 13® (Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine [Diphtheria CRM197 Protein]) Prescribing Information. Pfizer Inc. **7**. Synflorix Product Monograph. GlaxoSmithKline Inc., 2008. **8**. Pan American Health Organization (PAHO). Regional Information of SIREVA II. 2009 edition. Washington, DC, 2010. **9**. Schwarz TF, Flamaing J, Rumke HC, et al. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults ≥65. J Vaccine. 2011;1-8. In press.

Pfizer

Pfizer S.R.L. Para mayor información comunicarse con el Tel.: 4788-7000. www.pfizer.com.ar

Wyeth

Contenido

306-307 **@ EXCLUSIVO ONLINE**
Guías de manejo de los Síndromes Coronarios Agudos con elevación del segmento ST. IAM complicado.
Comité de Cardiopatía Isquémica de FAC (Federación Argentina de Cardiología)

308-312 **PROTOCOLOS de estudio**
Protocolo para el estudio del Espesor Intima-Media (EIM) y Placas en las carótidas.
Comité Enfermedad Vascular Periférica (FAC)

313 **ARTICULO ESPECIAL**
Declaración sobre coincidencia de terminología con el tipo de evidencia empleada para describir datos de resultados.
HEART Group Editors

314-316 **CARTAS AL EDITOR**
Normas editoriales recomendables para una revista médica.
Máximo E Valentinuzzi (Tucumán, ARGENTINA)

316-317 Depresión en insuficiencia cardíaca.
Fernando de la Serna (Tucumán, ARGENTINA)

317 Respuesta: Depresión en insuficiencia cardíaca.
Valentina Bichara y cols. (Tucumán, ARGENTINA)

318 **REVISORES EXPERTOS / ÁRBITROS FAC 2011-2012**

NUEVO

ARTERIOSAN COMPUESTO

AMLODIPINA + LOSARTÁN

Óptimo control antihipertensivo en un solo comprimido

SINERGIA ANTIHIPERTENSIVA

- **Rápido** comienzo de acción
- **Disminuye** en forma significativa la (TA), con 24 horas de control
- **Mayor** protección a los órganos blanco
- **Mayor** adherencia al tratamiento

Renovando el corazón

CERTIFICADO Nº 56352
VENTA BAJO RECETA

CARDIO BERNABO

Terrada 2346 - C1416ARZ - C.A.B.A. -Teléfonos: 4501-3213 al 18
Dpto. Cientifico: E-mail: cientifico@laboratoriosbernabo.com

DPTO DE VENTAS: DIRECTO 4504-2972 - ventas@laboratoriosbernabo.com

Laboratorios Bernabó
www.laboratoriosbernabo.com

NUEVA PRESENTACIÓN

LIPOCAMBI 40 mg

Atorvastatin

Potente acción hipolipemiante, óptimo control del colesterol

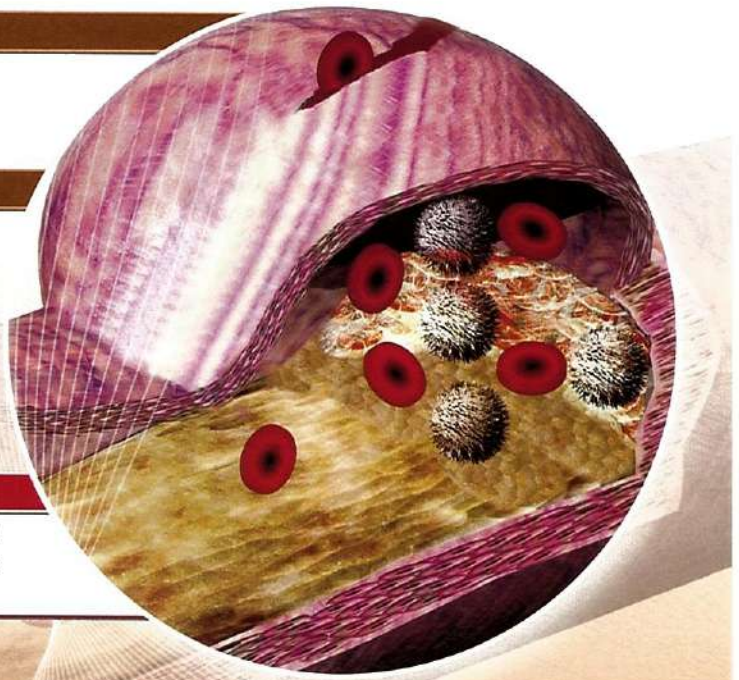
- Potente disminución de colesterol LDL.
- Incremento de colesterol HDL.
- Mejora la función endotelial.
- Estabilización de la placa ateroesclerótica.
- Reduce la oxidación de LDL.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

- **Inhibidor de la enzima HMG-COA_reductasa (Disminuye la síntesis de colesterol en el hígado).**

INDICACIONES:

- **HIPERCOLESTEROLEMIA SEVERA.**
- **PROFILAXIS PARA DISMINUIR LA PROGRESIÓN DE LA ATEROESCLEROSIS.**
- **POST-ANGIOPLASTÍA CON O SIN COLOCACIÓN DE STENT.**
- **POST-CIRUGÍA DE BY-PASS CORONARIO.**



Línea LIPOCAMBI

Lipocambi 10 mg	*Atorvastatin 10 mg x 30 y x 60 comprimidos recubiertos*
Lipocambi 20 mg	*Atorvastatin 20 mg x 30 y x 60 comprimidos recubiertos*
Lipocambi 40 mg	*Atorvastatin 40 mg x 30 comprimidos recubiertos*

Descuentos en DESCUENTO OBRAS SOCIALES Y PREPAGAS · DESCUENTO IOMA · DESCUENTO PAMI

Renovando el corazón

CARDIO BERNABO

Terrada 2346 • C1416ARZ • C.A.B.A. • Teléfonos: 4501-3213 al 18 • Int. 280 • Fax: 4501-6426
Dpto. Científico: E-mail: cientifico@laboratoriosbernabo.com

Laboratorios Bernabó
www.laboratoriosbernabo.com

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

2013

XXXI CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

Organiza
Región Patagónica

30-31 de mayo y 1 de junio 2013

ROSARIO
Centro de Eventos y Convenciones Metropolitano

Para mayor información: **co2013@fac.org.ar** | **www.fac.org.ar/cong2013**

Ya puede enviar sus

Temas Libres

Fecha Límite para envío de abstracts

1º de Marzo de 2013

Para consultar el reglamento:
http://www.fac.org.ar/1/cong/2013/gral/reglamento_TL.php

INVITADOS EXTRANJEROS

(Listado Preliminar)

- Dra. Silvia Priori, Italia-USA
- Dr. Blase A. Carabello, USA
- Dr. Jaime Candell Riera, España
- Dr. José Ramón González Juanatey, España
- Dr. Valentín Fuster, USA
- Dr. Milind Desai, USA
- Dr. William Zoghby, USA
- Dr. Adrián Beloscar, España
- Dr. Constantino Constantini, Brasil
- Dr. José Manuel Rubio Campal, España
- Dr. Erick Alexanderson, México
- Dr. Mario González, USA
- Dr. Sanjay Sharm, Londres, UK
- Dr. Juan Carlos Plana, USA

Triage® SYSTEM

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

TRIAGE CARDIAC PANEL

- Dispositivo de alta precisión que determina precozmente IAM.
- Al trabajar en forma simultánea la triada de marcadores cardiacos, 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

BIOLINKER
www.biolinker.com.ar

Biolinker SA | 14 de Julio 618 (C1427CJN) Tel. 011 4554 4007 / Fax. 011 4553 2141 | biolinker-sa@biolinker.com.ar

SereCol3

Fitoesterol*
+ Omega 3
+ Extra Calcio Natural

* Ayudan a reducir el colesterol y proteger el sistema cardiovascular como parte de una dieta saludable.

1 vaso por día

CAFÉ CON LECHE LISTO PARA CONSUMIR

Bébalo frío o caliente

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

LA SERENISIMA la verdad láctea

INRatio 2

Nuevo Sistema
Inratio 2
Tp/RIN de Alere.

Una excelente alternativa para el manejo de pacientes anticoagulados

- Sistema compacto y fácil de transportar.
- Uso simple.
- Solamente una gota de sangre.
- Resultados en 60 segundos.
- Tiras reactivas en envoltorio individual, almacenamiento a temperature ambiente.
- Controles de calidad integrados para cada test (normal y terapéutico). Resultados cuantitativos.
- Estandarización internacional de acuerdo a criterios de la OMS. Utiliza tromboplastina recombinante con un ISI bajo (1,0).

Alere™

BIOLINKER
www.biolinker.com.ar

Biolinker SA | 14 de Julio 618 (C1427CIN) | Tel. 011 4 554 4007 / Fax. 011 4 553 2141 | biolinker-sa@biolinker.com.ar

GLIOTEN

ENALAPRIL 2,5 - 5 - 10 - 20

Protección cardiovascular con calidad Internacional Bagó

Recetario Solidario

www.bago.com.ar | www.glioten.com

Bagó

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

NUEVAS INDICACIONES

Primer Inhibidor Oral Directo del Factor Xa

Xarelto®
rivaroxabán

Protección Simple, para más pacientes

Presentaciones:

Xarelto 20 mg x 28 comp	Xarelto 20 mg x 14 comp
Xarelto 15 mg x 28 comp.	Xarelto 15 mg x 14 comp.

- Prevención del Accidente Cerebrovascular (ACV) en Fibrilación Auricular No Valvular.
- Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP).
- Prevención de la TVP recurrente y la Embolia pulmonar.

Importante necesidad insatisfecha

Las limitaciones de los antagonistas de la vitamina K pueden dejar a muchos pacientes desprotegidos.

Un nuevo paradigma en el tratamiento

Con un comprimido, una vez al día, "Xarelto" ofrece protección simple y efectiva contra el ACV.

Xarelto 15-20 mg®
ACCIÓN TERAPÉUTICA: Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral.
INDICACIONES:Prevención de accidentes cerebrovasculares (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP). Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y la embolia pulmonar (EP). POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Forma de administración: vía oral. Dosis habitual recomendada, la dosis recomendada es de 20 mg, una vez al día. Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina > CrC < 50 - 30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día. Duración del tratamiento: el tratamiento debe continuar, siempre y cuando persistan los factores de riesgo para accidente cerebro vascular y la embolia sistémica. Forma y frecuencia de administración: debe tomarse un comprimido recubierto de 20 mg de rivaroxabán una vez al día. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC < 30 - 50 mL/ min), deben tomar un comprimido recubierto de 15 mg de rivaroxabán 1 vez al día. Los comprimidos recubiertos de XARELTO® de 20 mg y de XARELTO® 15 mg deben administrarse con los alimentos. Si la dosis se omite: si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar XARELTO® inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, como se recomienda para el día siguiente. La dosis no debe ser duplicada en el mismo día para compensar la dosis olvidada. Dosis diaria máxima: la dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg. Información adicional sobre poblaciones especiales: Pacientes con insuficiencia hepática: XARELTO® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (ver "CONTRAINDICACIONES"). No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh C) (ver "CONTRAINDICACIONES" y "Propiedades farmacocinéticas"). Pacientes con disfunción renal: no se requiere ningún ajuste de la dosis si XARELTO® se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina CrC < 80 - 50 mL/min). Para los pacientes con disfunción renal moderada (CrC < 50 - 30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día. Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal severa (CrC < 30 - 15 mL/min) indican que los niveles plasmáticos de rivaroxabán se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto XARELTO® debe utilizarse con precaución en los mismos. El uso de XARELTO® no se recomienda en pacientes con CrC < 15 mL/min (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO", "Propiedades Farmacocinéticas"). Cambio de un anticoagulante de la vitamina K (AVK) a XARELTO®: El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia de XARELTO® debe iniciarse cuando el INR es ≤ 3,0. Cuando los pacientes cambien de AVK a XARELTO®, los valores de INR se elevarán falsamente después de la ingesta de XARELTO®. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de XARELTO®, y por lo tanto no debe utilizarse (ver "INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN"). Cambio de XARELTO® a un antagonista de la vitamina K (AVK): existe la posibilidad de la anticoagulación inadecuada durante la transición de XARELTO® a AVK. Debe garantizarse anticoagulación adecuada continua durante toda transición a un anticoagulante alternativo. Debe advertirse que XARELTO® puede continuar a un INR elevado. En los pacientes que cambien de XARELTO® a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2,0. Durante los dos primeros días del período de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con XARELTO® y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 h después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de XARELTO®. Después de discontinuar XARELTO®, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (ver "INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN" y "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN"). Cambio de anticoagulantes parenterales a XARELTO®: para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante por vía parenteral, inicie XARELTO® 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p.ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de la administración continua de un fármaco parenteral (p.ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa). Cambio de XARELTO® a anticoagulantes parenterales: suspender XARELTO® y administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral cuando hubiera correspondido la próxima dosis programada de XARELTO®. Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta los 16 ó 18 años, dependiendo de la legislación local): no se han establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años. Pacientes pediátricos: no se requiere ajuste de la dosis por edad (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Sexo: no se requiere ajuste de la dosis por edad (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Peso corporal: no se requiere ajuste de la dosis por peso corporal (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Diferencias interétnicas: no se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Tratamiento de TEV - Posología y forma de administración: forma de administración: vía oral. Dosis habitual recomendada: la dosis recomendada para el tratamiento inicial de TVP es de un comprimido recubierto de XARELTO® 15 mg dos veces al día durante las primeras 3 semanas, seguidos de un comprimido recubierto de XARELTO® 20 mg una vez al día para el tratamiento continuo y la prevención de TVP recurrente y EP. Duración del tratamiento: el tratamiento debe continuar, siempre y cuando persista de riesgo para TEV (ver "Eficacia clínica y Seguridad"). Método y frecuencia de administración: durante los primeros 3 semanas de tratamiento agudo se deben tomar 15 mg de XARELTO® dos veces al día. Después de las primeras 3 semanas iniciales, el tratamiento con XARELTO® debe continuarse con 20 mg una vez al día. Los comprimidos recubiertos de XARELTO® 15 mg y XARELTO® 20 mg deben administrarse con alimentos. Si la dosis se omite es esencial cumplir con la pauta posológica indicada. Si la dosis se omite durante la etapa de tratamiento de 15 mg dos veces al día, el paciente debe tomar XARELTO® inmediatamente para asegurar la administración de 30 mg de XARELTO® diarios. En este caso deben ser administrados inmediatamente dos comprimidos recubiertos de XARELTO® de 15 mg. El paciente deberá continuar con la dosis habitual de 15 mg dos veces al día tal como se recomienda para los días sucesivos. Si la dosis se omite durante la etapa de tratamiento de 20 mg, una vez al día, el paciente debe tomar XARELTO® inmediatamente para asegurar la administración de 20 mg de XARELTO® diarios. El paciente deberá continuar con la dosis habitual de 20 mg una vez al día tal como se recomienda para los días sucesivos. Dosis diaria máxima: la dosis diaria máxima recomendada es de 30 mg durante las primeras tres semanas de tratamiento. En la etapa de tratamiento siguiente la dosis diaria recomendada es de 20 mg. Información adicional sobre poblaciones especiales: Pacientes con insuficiencia hepática: XARELTO® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia. No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver "CONTRAINDICACIONES" y "Propiedades farmacocinéticas"). Pacientes con insuficiencia renal: no se requiere ningún ajuste de la dosis si XARELTO® se administra en los pacientes con disfunción renal leve (aclaramiento de creatinina (CrC < 80 - 50 mL / min) o moderada (CrC < 50 - 30 mL/min) (ver "PropiedadesFarmacocinéticas"). Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal grave (CrC < 30 – 15 mL/min) indican que los niveles plasmáticos de rivaroxabán se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto XARELTO® debe utilizarse con precaución en los mismos. No se recomienda el uso de XARELTO® en pacientes con CrC < 15 mL/min (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO" y "Propiedades Farmacocinéticas"). Cambio de un anticoagulante de la vitamina K (AVK) a XARELTO®: el tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con XARELTO® debe iniciarse cuando el INR es ≤ 2,5. Cuando los pacientes cambien AVK a XARELTO®, los valores de INR se elevarán falsamente después de la ingesta de XARELTO®. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de XARELTO®, y por lo tanto no debe utilizarse (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Cambio de XARELTO® a antagonistas de la vitamina K (AVK): Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de XARELTO® a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que XARELTO® puede contribuir a un INR elevado.En los pacientes que cambian de XARELTO® a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2,0. Durante los dos primeros días del período de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con XARELTO® y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 h después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de XARELTO®. Después de discontinuar XARELTO®, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (ver "INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN" y "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN"). Cambio de anticoagulantes parenterales a XARELTO®: para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante parenteral, empezar con XARELTO® 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p.ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de la administración continua de un fármaco parenteral (p.ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa). Cambio de XARELTO® a anticoagulantes parenterales: suspender XARELTO® y administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral, cuando hubiera correspondido la próxima dosis de XARELTO®. Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta los 15 ó 18 años, dependiendo de la legislación local): no se ha establecido la seguridad y la eficacia para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años. Pacientes pediátricos: no se requiere ajuste de la dosis por edad (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Sexo: no se requiere ajuste la dosis en función del sexo (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Peso corporal: no se requiere ajuste de la dosis por peso corporal (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Diferencias interétnicas: no se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver "Propiedades farmacocinéticas"). CONTRAINDICACIONES XARELTO® está contraindicado en los pacientes: con hipersensibilidad al rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido recubierto (ver "COMPOSICIÓN"); con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal); con enfermedad hepática que se asocia a coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia; No se ha establecido la seguridad y eficacia en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de XARELTO® está contraindicado durante el embarazo (ver "Embarazo y lactancia" y "Datos preclínicos sobre seguridad"). No se ha establecido la seguridad y eficacia en madres lactantes. Los datos en animales indican que rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, XARELTO® debe discontinuarse después de interrumpir la lactancia materna (ver "Embarazo y lactancia" y "Datos preclínicos sobre seguridad"). ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO Los pacientes con válvulas protésicas: La seguridad y eficacia de XARELTO® no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas, por lo tanto, no hay datos que apoyen que XARELTO® 20 mg (15mg en pacientes con insuficiencia renal moderada) proporcione adecuada anticoagulación en esta población de pacientes. Medicación concomitante: El rivaroxabán no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol) e inhibidores de la proteasa del HIV (p. ej., ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP 3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (2,6 veces en promedio) que puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia (ver "INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN"). Sin embargo, antimicótico azólico fluconazol, inhibidor moderado de CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede ser co-administrado ver "INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN"). Tratamiento de TEV: Insuficiencia renal: El rivaroxabán se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 - 50 mL/min) que reciben concedición que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de rivaroxabán (ver "INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN"). Insuficiencia renal: En pacientes con Insuficiencia renal severa (CrC < 30 mL/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (1 a 8 veces en promedio) y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Debido a la enfermedad subyacente, estos pacientes tienen un riesgo aumentado tanto de hemorragia como de trombosis. Debido a datos clínicos limitados, XARELTO® debe usarse con precaución en pacientes con CrC < 15 - 30 mL/min. No se dispone de datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia renal severa (CrC < 15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de XARELTO® en estos pacientes (ver "FISIOLOGÍA Y MECTODO DE ADMINISTRACIÓN", "Propiedades farmacocinéticas" y "Propiedades farmacodinámicas"). Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorear cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento. Riesgo de hemorragia: XARELTO®, al igual que otros anticoagulantes, debería emplearse con precaución en los pacientes con un aumento del riesgo de hemorragia, p.ej.: trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos, hipertensión arterial grave y no controlada, enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa, ulceraciones gastrointestinales recientes, retinopatía vascular, hemorragia intracraneal o intraespinal reciente, anormalidades vasculares intracerebrales o intramuscular, cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica, tromboflebitis o antecedentes de hemorragia pulmonar. Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroides (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros anticoagulantes. Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa se puede considerar un tratamiento profiláctico adecuado (ver "INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN"). Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial debería llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado. Cirugía e intervenciones: Si fuera necesario un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasis adecuada (ver "Propiedades Farmacocinéticas/Metabolismo y Eliminación"). Mujeres en edad fértil: El rivaroxabán debería utilizarse en las mujeres en edad fértil solo con medidas anticonceptivas eficaces. Embarazo: La seguridad y eficacia de XARELTO® no se ha establecido en mujeres embarazadas. En ratas y conejos, el rivaroxabán demostró una toxicidad materna pronunciada, con alteración de placentarias relacionadas con su modo de acción farmacológico (p. ej., complicaciones hemorrágicas) que ocasiona toxicidad en la reproducción. No se ha identificado ningún potencial teratógeno primario. Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la placenta, XARELTO® está contraindicado en el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES" y "Datos preclínicos sobre seguridad"). Lactancia: La seguridad y eficacia de XARELTO® no se ha establecido en madres lactantes. En las ratas, el rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, el rivaroxabán sólo puede administrarse después de interrumpir la lactancia materna (ver "CONTRAINDICACIONES" y "Datos preclínicos sobre seguridad"). Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han reportado síncope y mareos que puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los pacientes que experimentan estas reacciones adversas no deben conducir o utilizar máquinas. Empleo en niños hasta los 18 años: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN". Empleo en pacientes de Edad Avanzada / Sexo del paciente: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN". Empleo en pacientes con Insuficiencia Renal: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "Propiedades farmacocinéticas". Diferencias interétnicas: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "Propiedades farmacocinéticas". Pacientes con insuficiencia Hepática: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "Propiedades farmacocinéticas". Empleo en pacientes con Insuficiencia Renal: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "Propiedades farmacocinéticas". Empleo en pacientes con insuficiencia Hepática: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "Propiedades farmacocinéticas". Empleo en pacientes con Insuficiencia Renal: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "Propiedades farmacocinéticas". Empleo en pacientes con insuficiencia Hepática: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "Propiedades farmacocinéticas". Empleo en pacientes con Insuficiencia Renal: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "Propiedades farmacocinéticas". Diferencias interétnicas: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "Propiedades farmacocinéticas". REACCIONES ADVERSAS: Se ha evaluado la seguridad de XARELTO® en cuatro estudios de fase III, con 6.097 pacientes sometidos a XARELTO® 10 mg durante una cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (reemplazo total de la cadera o reemplazo total de la rodilla), tratados durante un período de hasta 39 días y en dos ensayos clínicos de fase III de tratamiento de TEV con 2.194 pacientes expuestos a XARELTO® 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg una vez al día, o expuestos a XARELTO® 20 mg una vez al día, tratados hasta 21 meses. Además se proporcionaron datos de seguridad de pacientes con fibrilación auricular no valvular procedentes de dos ensayos clínicos de fase III con 7.750 pacientes tratados con al menos una dosis de XARELTO®. Debido al modo de acción farmacológica, XARELTO® puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta, de cualquier tejido y órgano, que puede llevar a anemia posthemorrágica. Esto puede enmascarar la localización y el grado de hemorragia. El riesgo de hemorragias puede ser mayor en determinados grupos de pacientes, p.ej. pacientes con hipertensión arterial severa no controlada y / o en tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO"). Los signos, síntomas y gravedad (incluyendo desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y / o anemia (ver "SOBREDOSIS"). Pueden presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicables, disnea, y shock inexplicable. En algunos casos como consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de la isquemia cardiaca, como ser dolor torácico o angina de pecho. Como consecuencia de sangrado severo se ha informado con XARELTO® complicaciones secundarias como ser el síndrome compartimental e insuficiencia renal debido a la hipoperfusión. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente con pérdida de sangre, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia. Las frecuencias de las reacciones adversas comunicadas con XARELTO® se resumen en la tabla a continuación. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥ 1 / 10), frecuentes (≥ 1 / 100 a <1 / 10), poco frecuentes (≥ 1 / 1.000 a <1 / 100), raras (≥ 1 / 10.000 y < 1 / 1.000). Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios de fase III (RECORD 1-4 combinados, Einstein-DVT, Einstein Extension, RIDGET, JROCKET).
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO: Frecuentes: Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos). Poco frecuentes: Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas). TRASTORNOS CARDIACOS: Frecuentes: Taquicardia. TRASTORNOS OCULARES: Frecuentes: Hemorragia ocular (incl. hemorragia de la conjuntiva). TRASTORNOS GASTROINTESTINALES: Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. sangrado gingival y hemorragia rectal) Diarrea, Dolor abdominal y gastrointestinal, Náuseas, Estreñimiento*, Diarrea, Vómitos * Poco frecuentes: Sequedad de la boca. TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN: Frecuentes: Fiebre* Edema periférico Disminución general de fuerzas y energía (incl. fatiga, astenia). Poco frecuentes: Sensación de malestar. Edema localizado* TRASTORNOS HEPATOBILIARES: Poco frecuentes: Anomalías de la función hepática. Raros: Ictericia. TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO: Poco frecuentes: Reacción alérgica Dermatitis alérgica. LESIONES, TRAUMATISMOS, INTOXICACIONES Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS: Frecuentes: Hemorragia posterior a la intervención (incluyendo la anemia postoperatoria, y la hemorragia por la herida). Contusión. Poco frecuentes: Secreción de la herida* EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Aumento de las transaminasas. Poco frecuentes: Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea* Aumento de la LDH* Aumento de la amilasa* Aumento de la GGT * Raros: Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT).
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS, DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y DE LOS HUESOS: Frecuentes: Dolor en la extremidad* Poco frecuentes: Hemartrosis. Raros: Hemorragia muscular. TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO: Mareos, Cefalea, Síncope. Poco frecuentes: Hemorragia cerebral e intracraneal. TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS. Frecuentes: Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia)* Poco frecuentes: Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre)* TRASTORNOS DE LA VÍA RESPIRATORIA. Frecuentes: Epistaxis. Poco frecuentes: Hemoptisis. TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO Frecuentes: Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado). Exantema. Equimosis. Poco frecuentes: Urticaria. Hemorragia cutánea y subcutánea. TRASTORNOS VASCULARES: Frecuentes: Hipotensión, Hematoma,*observado luego de las cirugías ortopédicas mayores. *observado en TEV como muy frecuente en mujeres <55 años. Los términos RAM se basan en la versión 13.0 MedDRA. En otros estudios clínicos con XARELTO®, se notificaron casos de pseudoaneurisma vascular luego de la intervención por placas.
INCOMPATIBILIDADES: No conocidas a la fecha. PRESENTACIÓN: XARELTO 15 y 20 mg®: envases calendario con 14 y 28 comprimidos recubiertos.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
Mantener fuera y todos los medicamentos lejos del alcance de los niños. Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.
Consérvese a temperatura no mayor a 30 °C. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No. 54868. Venta bajo receta. Disposición 0518/12. Versión CCDS 02.

Posología:
Prevención del ACV en Fibrilación Auricular no valvular:
Adultos: 1 comprimido al día de Xarelto 20 mg cualquier peso o edad. En pacientes con insuficiencia renal moderada, 1 comprimido al día de Xarelto 15 mg
Otras indicaciones: ver información para prescribir adjunta.

LAR.GIA.09.2012.2029

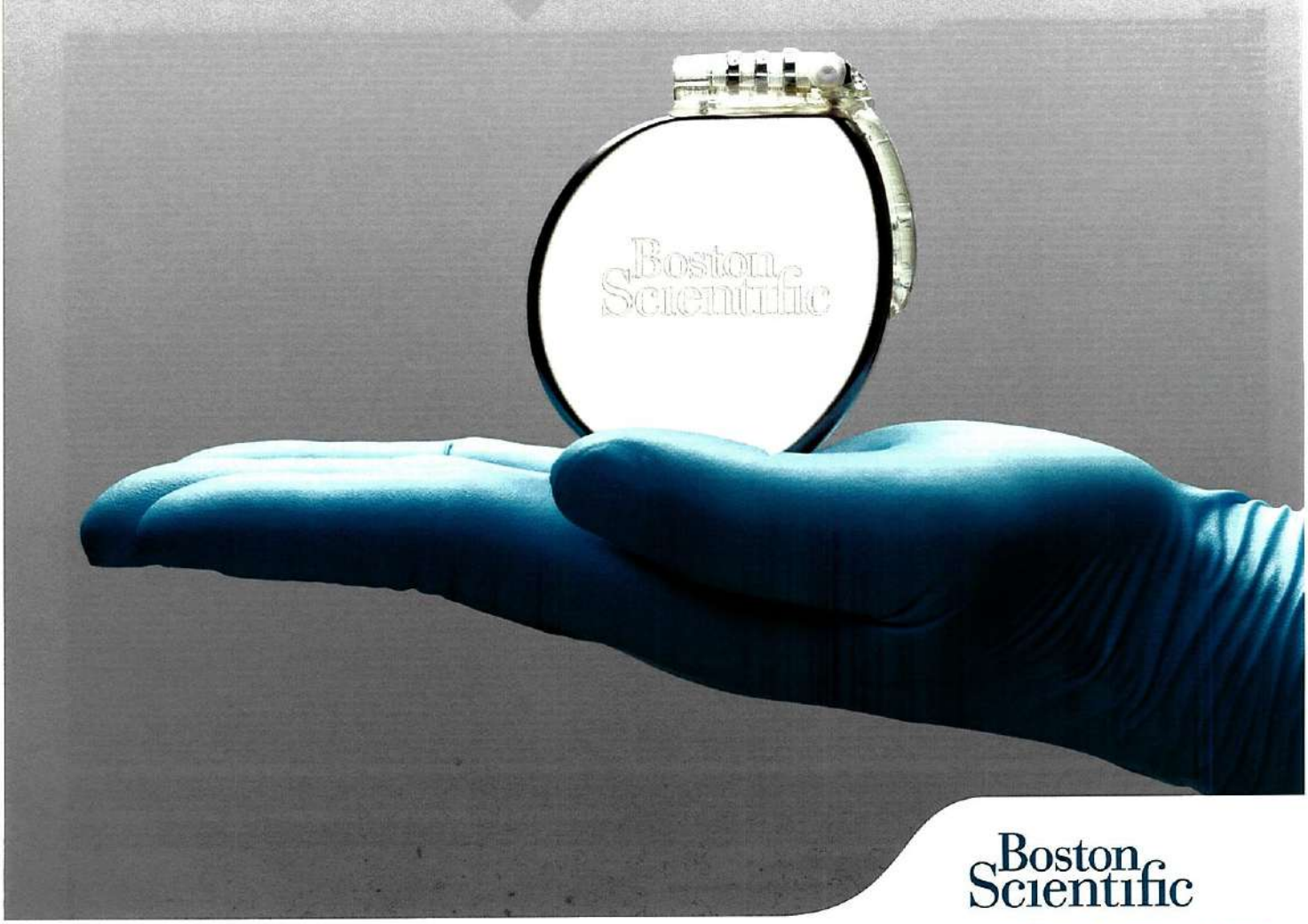
Bayer HealthCare

A veces, en medicina, menos es más.

El mejor tratamiento es el menos invasivo, por eso Boston Scientific invierte mil millones de dólares al año en desarrollar terapias y dispositivos menos invasivos a fin de reducir los riesgos, el trauma y el coste de los tratamientos.

Durante más de 30 años, Boston Scientific ha construido su liderazgo global ayudando a médicos como usted a mejorar las vidas de los pacientes con soluciones innovadoras de tecnología médica. Como usted, trabajamos para tratar las necesidades clínicas no resueltas y reducir la frecuencia de reintervención de los pacientes. Este es nuestro compromiso con la innovación.

Más información en **www.bostonscientific.com/innovation**



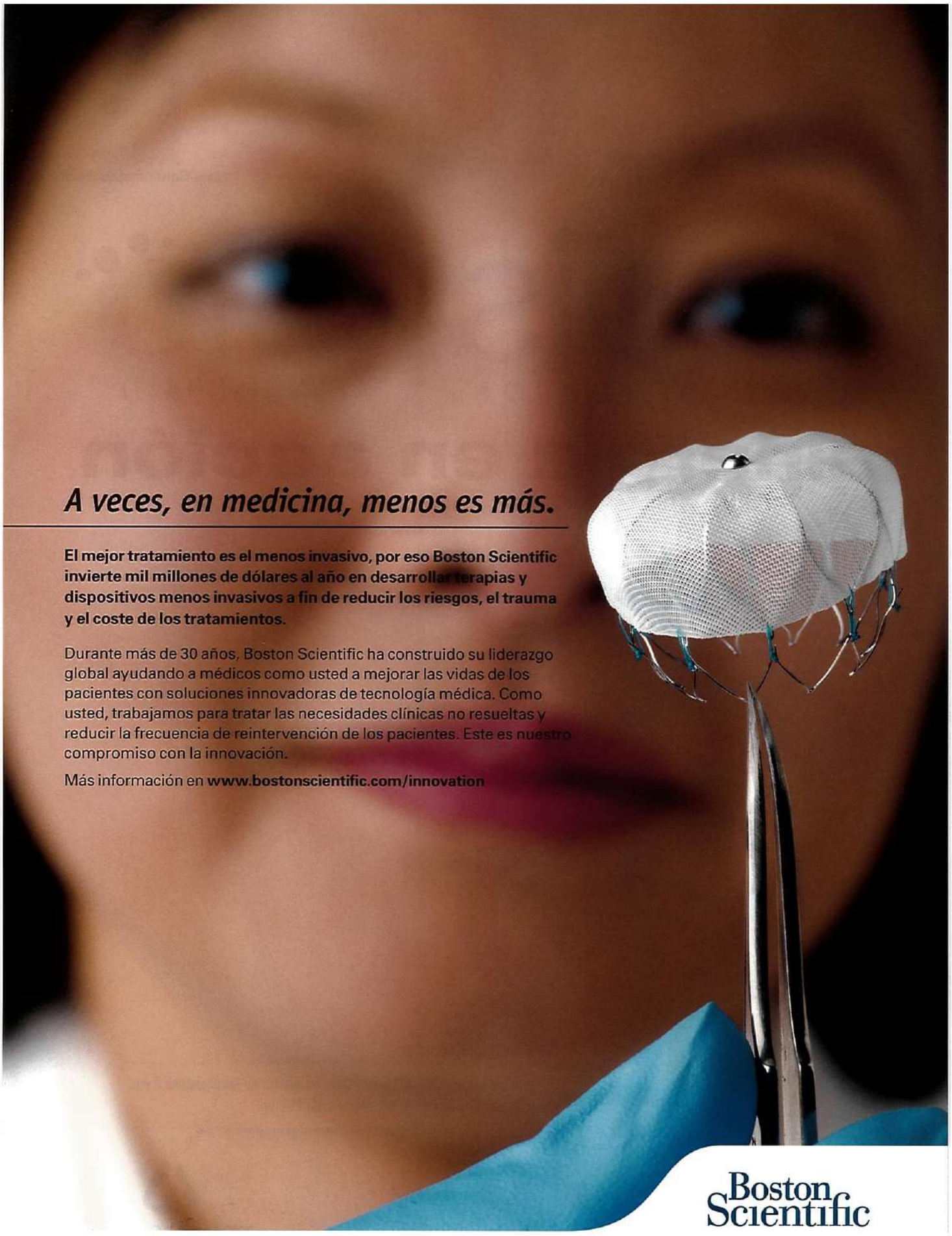
Boston Scientific

Defining tomorrow, today.™

Boston Scientific ayuda a mejorar el tratamiento de los pacientes en varias especialidades médicas, como:
Cáncer • Dolor crónico • Trastornos digestivos • Enfermedades coronarias • Trastornos de los pulmones y las vías respiratorias • Trastornos urológicos • Vasculopatías • Enfermedades ginecológicas

Copyright © 2012 Boston Scientific Corporation o sus filiales. Todos los derechos reservados.

CORP-63303-AA MAR2012 Español



A veces, en medicina, menos es más.

El mejor tratamiento es el menos invasivo, por eso Boston Scientific invierte mil millones de dólares al año en desarrollar terapias y dispositivos menos invasivos a fin de reducir los riesgos, el trauma y el coste de los tratamientos.

Durante más de 30 años, Boston Scientific ha construido su liderazgo global ayudando a médicos como usted a mejorar las vidas de los pacientes con soluciones innovadoras de tecnología médica. Como usted, trabajamos para tratar las necesidades clínicas no resueltas y reducir la frecuencia de reintervención de los pacientes. Este es nuestro compromiso con la innovación.

Más información en **www.bostonscientific.com/innovation**

Boston Scientific

Defining tomorrow, today.™

Boston Scientific ayuda a mejorar el tratamiento de los pacientes en varias especialidades médicas, como:
Cáncer • Dolor crónico • Trastornos digestivos • Enfermedades coronarias • Trastornos de los pulmones y las vías respiratorias • Trastornos urológicos • Vasculopatías • Enfermedades ginecológicas

Copyright © 2012 Boston Scientific Corporation o sus filiales. Todos los derechos reservados.

CORP-63303-AA MAR2012 Español

Línea **Cardiometabolismo**

nodis feno®

ROSUVASTATINA FENOFIBRATO

sinergia en acción

Presentación

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

TEMISLOSTALO
Excelencia farmacéutica

AYUDA AL CUERPO
A DESHACERSE
DE SUS IMPUREZAS

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

EL AGUA DE BAJO SODIO

GLACIAR
BAJO CONTENIDO DE SODIO

Raffo en Cardiología

Nabila® Nebivolol

COLMIBE® atorvastatin / ezetimibe

NOSTER® AMLODIPINA \ VALSARTAN

LIPIFEN® Atorvastatina 10 mg • 20 mg

Alpertan® Valsartan 80 mg - 160 mg

Nabratín® Clopidogrel 75 mg

Alpertan-D Valsartan+HCTZ • 80 mg-12.5/160 mg-12.5

mejor corazón más vida

Raffo en Hipertensión Pulmonar

bosentan USENTA 125

www.raffo.com.ar

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

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

RAFFO

Rev Fed Arg Cardiol. 2012; **41(4)**: 221-222

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

Editorial

Insulinzación y riesgo de muerte. Análisis de sus predictores

Insulin therapy and risk of death. Analysis of predictors

Daniel Piskorz

Centro de Investigaciones Cardiovasculares Sanatorio Británico. Rosario. Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 29 de octubre de 2012
Aceptado después de revisión el
4 de noviembre de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

El autor declara no tener
conflictos de interés

Versión Online: **www.fac.org.ar/revista**

La prevalencia de diabetes tipo 2 auto reportada en la República Argentina ha crecido desde aproximadamente el 6% en la década de los 90 hasta casi el 9% en la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo Cardiovascular realizada en el año 2009[1-2]. Por otra parte, los pacientes diabéticos tipo 2 tienen una significativa mayor probabilidad de padecer hipertensión arterial que las personas no diabéticas, y mayor frecuencia de daño en órgano blanco, tanto vascular como renal y cardíaco inducido por la presencia de ambos factores de riesgo combinados. Así mismo, los sujetos diabéticos presentan con mayor frecuencia dislipidemia aterogénica caracterizada por hipertrigliceridemia, elevaciones de las liporpoteínas pequeñas y densas y niveles reducidos de colesterol ligado a las HDL. Los pacientes diabéticos presentan mayor actividad en diversos sistemas neurohumorales, como el sistema renina angiotensina aldosterona y el sistema nervioso simpático; y además, se ha observado que padecen una resistencia a los efectos metabólicos de la leptina y niveles reducidos de adiponectina plasmática. Todos estos aspectos justifican la mayor predisposición de los individuos diabéticos a padecer un infarto de miocardio, un ataque cerebral o una muerte de origen cardiovascular.

En pacientes hipertensos asistidos en forma ambulatoria la frecuencia de Síndrome Metabólico ha oscilado entre el 40% y el 55%; y la presencia de esta afección se ha asociado a mayor frecuencia de daño funcional renal e hipertrofia ventricular izquierda. En el estudio CARISMA la frecuencia de Síndrome Metabólico en consultorios cardiológicos, dependiendo de la definición utilizada para su diagnóstico, osciló entre el 45% y el 55%, y la presencia de alteraciones del metabolismo glúcido estuvieron presentes entre el 15% y el 30% de la muestra, aproximadamente. Pero el hallazgo más interesantes de este estudio fue la dificultad de los profesionales que asistían a los pacientes para estratificar el riesgo cardiovascular, observándose una evidente disociación entre el riesgo percibido por los médicos y el riesgo determinado a partir de scores designados a tal efecto[3]. En este número de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología se publica un trabajo del Dr. Ricardo López Santi y cols, un análisis observacional retrospectivo del programa PRODIABA (Programa de Diabetes del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires) en el que la población analizada fueron los pacientes diabéticos tipo 2 que recibían tratamiento con insulina, y se intentó determinar las variables predictivas con mayor probabilidad de muerte[4].

Véase el trabajo publicado en páginas 261-268

Este trabajo muy bien diseñado merece algunas consideraciones especiales. El tratamiento hipoglucemiante con insulina está reservado a los pacientes diabéticos tipo 2 en determinadas circunstancias, y por lo tanto, las conclusiones no son generalizables a todos los individuos con esta afección. La insulinización en los pacientes diabéticos tipo 2 está indicada cuando no alcanzan los objetivos terapéuticos a pesar de estar tratados con combinaciones de fármacos hipoglucemiantes por vía oral; cuando desarrollan hiperglucemias sintomáticas y cuando presentan una hemoglobina glicosilada mayor a 9%; o en aquellos sujetos en quienes la adherencia al tratamiento con drogas es conflictiva. Sin embargo, en los últimos años, el concepto de retardar la terapia con insulina durante períodos prolongados de tiempo, intentando que con un apropiado estilo de vida asociado al tratamiento oral se alcancen los objetivos terapéuticos, se ha puesto en discusión, y se ha planteado como alternati-

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

va el tratamiento precoz con insulina o sus análogos, aún en forma asociada a hipoglucemiantes orales. Por lo expuesto, no necesariamente los 12.147 pacientes incluidos en este estudio representen el universo de todos los pacientes diabéticos tipo 2. La incidencia del punto final analizado y la cantidad de pacientes que lo padecieron fue muy alta, y ello le otorga a este estudio un poder estadístico muy significativo. Por otra parte, la principal causa de muerte de los pacientes diabéticos es la cardiovascular, y quizás sería interesante que además de analizar las variables predictivas de muerte en general se evalúen las que identifican a los sujetos en riesgo de padecer una muerte cardiovascular en particular, lo que por otra parte probablemente le daría mayor robustez a la inferencia. Si bien los pacientes diabéticos tipo 2 representan alrededor de la mitad de los pacientes que requieren diálisis crónica por padecer una enfermedad renal terminal, la enfermedad aterosclerótica en general, y la aterosclerosis coronaria en particular, se desarrollan en forma simultánea y paralela a la renal, existiendo múltiples nexos fisiopatogénicos y marcadores biológicos que las relacionan; pero al mismo tiempo, la muerte súbita se puede presentar aún en sujetos sin enfermedad renal avanzada, es por ello que sería importante intentar identificar las variables que en diabetes tipo 2 predisponen a padecer un evento cardiovascular mayor. En este aspecto, en los últimos años se ha reconocido a la renalasa, una aminooxidasa con 4 isoformas, de las cuales la hrenalasa1 pareciera ser la más importante en los seres humanos, secretada al torrente sanguíneo por los riñones como una pro-enzima, que es activada por las catecolaminas. Su función es precisamente degradar a las catecolaminas, aunque no se puede descartar entre sus funciones la metabolización de otros substratos. Se ha demostrado que la renalasa mejora la función ventricular, disminuye las presiones de llenado ventricular izquierda, y reduce el tono vascular periférico. Los pacientes con enfermedad renal terminal o enfermedad renal crónica, y los animales de experimentación sometidos a nefrectomía parcial expresan menores concentraciones de renalasa. Es posible que la hrenalasa1 sea el nexo de la hiperactividad simpática observada en pacientes con insuficiencia renal. Lo cierto es que este déficit de hrenalasa1 se ha asociado a hipertensión arterial, desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, mayor susceptibilidad al daño miocárdico por isquemia, e inducción de arritmias ventriculares[5]. En los casos en los que se objetiva un deterioro de la función renal, cuando declinan los niveles de vitamina D activada, se ha mostrado una excesiva calcificación de la íntima-media de las arterias coronarias, lo que se asocia con aterosclerosis, formación de placas de ateromas con ruptura de las mismas, oclusión trombótica; y se ha podido establecer una buena correlación entre la magnitud de las calcificaciones coronarias valoradas por imágenes y la incidencia de eventos clínicos, y al mismo tiempo, una actividad reducida de la vitamina D aumenta la expresión de renina, y los niveles séricos de renina, del péptido natriurético atrial y de la angiotensina 2[6].

En el estudio de Ricardo López Santi y cols se evalúan siete variables de fácil recolección, y esta información es muy accesible en la práctica médica habitual. Una presión arterial mayor a 140-90 mmHg, los niveles de triglicéridos plasmáticos mayores a 150 mg/% y el tabaquismo activo fueron predictores independientes para el riesgo de muerte en pacientes diabéticos tipo 2. Sería muy interesante conocer el valor incremental de la información que aportan estas variables en forma individual por sobre la presencia de diabetes tipo 2, y sobre todo porque el valor predictivo de este modelo es del 70%, lo que establece que otras variables, además de las analizadas, están involucradas para que fallezca un paciente diabético tipo 2.

En los últimos años se ha debatido sobre el objetivo de presión arterial que se debe alcanzar en los pacientes diabéticos portadores de hipertensión arterial. Estas discusiones se han generado fundamentalmente por las discordancias observadas entre los estudios epidemiológicos y los resultados de los ensayos clínicos controlados; ya que mientras en los primeros se demostró una relación lineal y continua entre la presión arterial y el riesgo cardiovascular, que comienza a partir de una presión arterial de 115-75 mm Hg, con las intervenciones terapéuticas no se pudo demostrar beneficio terapéutico descendiendo la presión arterial por debajo de 130-80 mm Hg, y es probable que en pacientes hipertensos de alto riesgo, como son los diabéticos tipo 2, un descenso de la presión arterial por debajo de 130-80 mm Hg pueda incrementar el riesgo cardiovascular[7]. En este contexto, el trabajo de Ricardo López Santi y cols demuestra que una presión arterial mayor a 140-90 mm Hg incrementa en forma independiente la mortalidad en pacientes diabéticos tipo 2, pero una presión arterial mayor a 130-80 mm Hg no evidenció impacto en el pronóstico.

En conclusión, el trabajo de Ricardo López Santi y cols enfoca un problema de salud pública trascendente, que a pesar de los constantes avances en su control y tratamiento, se encuentra en una espiral de crecimiento, y probablemente junto a la obesidad, fuertemente relacionada a la fisiopatogenia de la diabetes tipo 2, constituyen dos de las prioridades del sistema sanitario argentino, y son el sustrato de las enfermedades crónicas no transmisibles, que en la Argentina constituyen el 80% de las causas de muerte, representando las de origen cardiovascular un tercio de ellas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Piskorz D, Locatelli H, Gidekel L, et al. Factores de Riesgo en la Ciudad de Rosario. Resultados del Estudio Faros. Rev Fed Arg Cardiol **1995**; 24: 499-508.
2. Ferrante D, Linetzky B, Konfino J, et al. Encuesta nacional de factores de riesgo 2009: evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en Argentina. Estudio de corte transversal. Rev Argent Salud Pública **2011**; 2: 34-41.
3. Vicario A, Cerezo G, Zilberman J, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en la consulta cardiológica y utilidad de la percepción médica como herramienta diagnóstica. Estudio CARISMA (Caracterización y Análisis del Riesgo en Individuos con Síndrome Metabólico en la Argentina). Rev Fed Arg Cardiol **2011**; 40: 152-157.
4. López Santi R, Bolzan A, Re M, et al. Predictores de mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 que reciben tratamiento con insulina. Rev Fed Arg Cardiol **2012**; 41 (4) 261-268.
5. Desir GV. Regulation of blood pressure and cardiovascular function by renalase. Kidney International **2009**; 76, 366-370.
6. Gouni-Berthold I, Krone W, Berthold HK. Vitamin D and cardiovascular disease. Curr Vasc Pharmacol **2009**; 7: 414-422.
7. Zanchetti A, Mancia G, Black HR, et al. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. J Hypertens **2009**; 27: 673-679.

Rev Fed Arg Cardiol. 2012; **41(4)**: 223-224

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

Artículo de Opinión

Valor del "global longitudinal strain" en la estratificación del riesgo pre operatorio

Global longitudinal strain in the preoperative risk stratification

Enrique Alonso (h), Julien Ternacle, Martin Kloeckner, Pascal Lim

Henri Mondor University Hospital, Creteil, Francia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 17 de octubre de 2012
Aceptado después de revisión el
27 de octubre de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Versión Online: www.fac.org.ar/revista

La evaluación de la función del ventrículo izquierdo (VI) tiene un valor pronostico definido en las cardiomiopatías de cualquier etiología[1] y además juega un rol fundamental en la predicción de la mortalidad y de las complicaciones en los pacientes con indicación a una cirugía cardíaca[2-4].

En la practica cotidiana la evaluación de la función sistólica del VI reposa en los parámetros de la ecografía bidimensional, fundamentalmente en la evaluación de la fracción de eyección (FEY) a través del método de Simpson biplanar. Sin embargo, esta técnica es subjetiva y depende en gran medida de la calidad de la imagen y de la experiencia del operador.

Recientemente, el estudio de la deformación miocárdica con el *"global longitudinal strain"* (GLS), inicialmente calculado a partir de los valores adquiridos con Doppler tisular y actualmente con el *speckle tracking* dos dimensiones (2D), descripto como un método objetivo y fiable para la evaluación de la función global y regional del miocardio[5].

A diferencia del método de Simpson biplanar, el GLS no es un método con una asunción geométrica y por otro lado, no se sirve de la medición de los cambios de volumen del VI. Así, Brown y cols reportaron que en pacientes con una contracción anormal de mas de cinco segmentos, el GLS usando el 2D speckle tracking era significativamente superior al método de Simpson para calcular la FEY tomando como parámetro comparador la FEY obtenida con RMN[6]. Además, cuando se compara la FEY obtenida con RMN, el GLS usando el 2D speckle tracking parece más fiable que el método de Simpson biplanar para evaluar la FEY del VI en pacientes con mala ventana acústica[7].

Varios estudios muestran que el GLS tiene un valor pronostico adicional a la FEY en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica: un GLS < -7%[8] o -9%[9] es un factor de mal pronóstico.

Por otro lado, numerosas patologías como la cardiopatía isquémica y las valvulopatias provocan alteraciones de la función sistólica del VI sin alterar de forma significativa la FEY. Este deterioro subclínico de la función miocárdica, que puede ser detectado con el GLS, tiene un pronóstico peyorativo. De esta manera, Lafitte y cols demostraron que en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática un deterioro del GLS se asocia a un test de ejercicio anormal y a un aumento del riesgo de eventos cardiacos durante el seguimiento[10].

Actualmente, el riesgo pre-operatorio de mortalidad de una

Autor para correspondencia: **Dr. Enrique Alonso (h).** APHP, Cardiovascular Department and INSERM U955 Team 3, Henri Mondor University Hospital, 51 Av de Lattre de Tassigny, 94100 Creteil, France. *e-mail:* enrique.alonso@hmn.aphp.fr

cirugía cardíaca es estratificado a través del EuroSCORE I,[2] EuroSCORE II y el STS Score. Estas puntuaciones incluyen como uno de sus parámetros principales la función sistólica del VI, derivada de la FEY obtenida con el método de Simpson biplanar sin tomar en cuenta la alteración subclínica de la contractilidad.

Nuestro grupo plantea que la asociación de el GLS usando el 2D speckle tracking a los métodos convencionales de evaluación de la función sistólica brinda una mejor estratificación del riesgo quirúrgico y que este beneficio es aun más notorio en pacientes con una FEY preservada. El GLS nos permite diferenciar dos grupos de pacientes pre-quirúrgicos con FEY normal. Por un lado, aquellos con GLS normal es decir con una función sistólica preservada y por otro lado, aquellos con GLS alterado, es decir con una alteración sub-clínica de la función sistólica. Los resultados muestran que los pacientes con una FEY normal pero un GLS alterado tenían una mortalidad en el post operatorio más importante que aquellos con una función sistólica normal[11].

En conclusión, el GLS usando el 2D speckle tracking permite una evaluación más exacta del pronostico de los pacientes con cardiopatía o enviados a una cirugía cardíaca, incluso cuando la FEY esta preservada.

BIBLIOGRAFÍA

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J **2012**; 33 (14): 1787-1847.
2. Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. Eur J Cardiothorac Surg **1999**; 15 (6): 816-822; discussion 822-823.
3. Solignac A, Gueret P, Bourassa MG. Influence of left ventricular function on survival 3 to 4 years after aortocoronary bypass. Eur J Cardiol **1975**; 2 (4): 421-440.
4. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J **2012**; 33 (19): 2451-2496.
5. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol **2006**; 47 (4): 789-793.
6. Brown J, Jenkins C, Marwick TH. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. Am Heart J **2009**; 157 (1): 102 e101-105.
7. Macron L, Lairez O, Nahum J, et al. Impact of acoustic window on accuracy of longitudinal global strain: a comparison study to cardiac magnetic resonance. Eur J Echocardiogr **2011** ;12 (5): 394-399.
8. Mignot A, Donal E, Zaroui A, et al. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. J Am Soc Echocardiogr **2010**; 23 (10): 1019-1024.
9. Nahum J, Bensaid A, Dussault C, et al. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. Circulation **2010**; 3 (3): 249-256.
10. Lafitte S, Perlant M, Reant P, et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. Eur J Echocardiogr **2009**; 10 (3): 414-419.
11. Ternacle J, Berry M, Alonso E, et al. Incremental value of global longitudinal strain for predicting early outcome after cardiac surgery. Eur Heart J Cardiovasc Imag **2012**; Aug 14. [Epub ahead of print].

Rev Fed Arg Cardiol. 2012; 41(4): 225-234

Artículo de Revisión

Síndrome de Brugada

Brugada syndrome

Paola Berne[1], Luis Enrique Aguinaga[2], Josep Brugada[1]

[1] *Sección de Arritmias. Servicio de Cardiología, Instituto Del Tórax. Hospital Clínic, Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS) Universidad de Barcelona, Cataluña, España.*

[2] *Centro Privado de Cardiología, Tucumán, Argentina.*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 24 de agosto de 2012
Aceptado el 31 de agosto de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Versión Online: www.fac.org.ar/revista

RESÚMEN

El síndrome de Brugada es una patología cardíaca eléctrica primaria (no se acompaña de alteración estructural) genéticamente determinada, que se caracteriza por alteraciones electrocardiográficas distintivas y riesgo incrementado de presentar muerte súbita cardíaca secundaria a taquicardia ventricular polimórfica / fibrilación ventricular, afectando en su mayoría a individuos en la cuarta década de la vida. Se han publicado dos documentos de consenso sobre el síndrome de Brugada (en los años 2002 y 2005), en un esfuerzo para establecer sus criterios diagnósticos, la estratificación de riesgo y las indicaciones terapéuticas. Pese a la creciente información sobre la patología proveniente de múltiples grupos de investigación, en la actualidad persiste controversia en algunas áreas, como la base fisiopatológica o la estratificación de riesgo arrítmico en pacientes asintomáticos. Este artículo provee una revisión de los avances recientes de nuestra comprensión de las bases genéticas y moleculares del síndrome de Brugada, sus mecanismos arritmogénicos, su curso clínico, y una actualización de las herramientas que se utilizan para la estratificación de riesgo y el tratamiento de ésta patología.

Palabras clave: Síndrome de Brugada. Canalopatías cardíacas. Muerte súbita. Fibrilación ventricular.

Brugada syndrome.

ABSTRACT

Brugada syndrome is a primary electric cardiac disease (it does not produce structural abnormalities of the heart). It has a genetic basis, and it is characterized by distinctive electrocardiographic abnormalities and an increased risk of sudden cardiac death secondary to polymorphic ventricular tachycardia / ventricular fibrillation, mainly affecting individuals during the fourth decade of life. Two consensus documents on the syndrome have been published (2002 and 2005), in order to establish its diagnostic criteria, risk stratification and therapeutic indications. In spite of the increasing amount of information generated by multiple research groups worldwide, controversy remains in some areas, especially regarding the pathophysiological basis of the disease or risk stratification in asymptomatic

Autor para correspondencia: **Dra. Paola Berne**. Sección de Arritmias-Servicio de Cardiología. Instituto del Tórax-Hospital Clínic, Universidad de Barcelona. C/Villarroel, 170. 08036 Barcelona. Cataluña, España. *e-mail:* pmberne@clinic.ub.es

patients. This article provides a review of the recent advances in knowledge regarding genetic and molecular basis of Brugada syndrome, its arrhythmogenic mechanisms, clinical course and tools for risk stratification and treatment of the condition.
Keywords: Brugada syndrome. Cardiac channelopathies. Sudden cardiac death. Ventricular fibrillation.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Brugada (SBr), descripto por primera vez en 1992 por Pedro y Josep Brugada[1], es una patología eléctrica primaria o canalopatía cardíaca, que no se acompaña de alteraciones estructurales, de base genética con penetrancia variable, cuyo diagnóstico se basa en la presencia de alteraciones de la repolarización características localizadas en las derivaciones precordiales derechas y que entraña riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC) secundario a taquicardia ventricular polimórfica (TVP) y/o fibrilación ventricular (FV). Este artículo provee una revisión de los avances recientes en los conocimientos sobre la base genética y molecular del síndrome de Brugada, sus mecanismos arritmogénicos, su curso clínico, y una actualización de las herramientas que se utilizan para la estratificación de riesgo y el tratamiento de ésta patología.

Epidemiología y características generales

La prevalencia mundial estimada del SBr es de aproximadamente 0.05% o 1 en 2000 individuos[2], y presenta una marcada variabilidad geográfica y étnica: Menor prevalencia en Europa[3-5] y mayor en el sureste asiático[6], donde es considerado endémico, y ha sido reconocido como la misma entidad fenotípica, genética y funcionalmente que el síndrome de muerte súbita inesperada nocturna (sudden unexplained nocturnal death syndrome, SUNDS) en Japón y Tailandia[7]. Existe también evidencia que relaciona el SBr con el síndrome de muerte súbita del lactante[8]. El SBr es responsable del 4% de todas las muertes súbitas cardíacas (MSC), y de hasta el 20% de las MSC que ocurren en pacientes sin cardiopatía estructural[9].

La edad media al momento del diagnóstico en la mayoría de las series ronda los 40 años (aunque el síndrome de Brugada ha sido identificado en pacientes de edades comprendidas entre los 2 días de vida y los 84 años)[9]. La mayor de los eventos arrítmicos también ocurren durante la tercera y la cuarta décadas de la vida[10-15]; generalmente durante el sueño, el reposo o tras comidas abundantes.

Las series publicadas hasta el momento muestran una clara prevalencia del sexo masculino entre pacientes adultos (representando aproximadamente el 80% de pacientes)[10-11,13-15], mientras que en pacientes en edad pediátrica no se han observado diferencias en la prevalencia según sexo[16]. Estas diferencias parecen estar causadas por causas hormonales y diferencias de expresión de determinadas corrientes iónicas cardíacas entre hombres y mujeres (véase "Fisiopatología del síndrome de Brugada").

Patrón electrocardiográfico diagnóstico de síndrome de Brugada

El diagnóstico de SBr requiere la objetivación de un patrón característico de repolarización denominado "Tipo 1 de SBr" en al menos 2 derivaciones precordiales derechas (V1 a V3)[9, 17] y menos frecuentemente en las derivaciones de cara inferior (DII, DIII y aVF)[18], caracterizado por elevación prominente del segmento ST de morfología convexa, con amplitud del punto J o una elevación del segmento ST igual o mayor a 2 mm, seguido de onda T negativa (**Figura 1A**). Otros dos patrones de repolarización, llamados respectivamente "Tipo 2 de SBr" (elevación del punto J ≥2 mm, elevación del segmento ST ≥1 mm de morfología cóncava, seguida de onda T positiva o bifásica) y "Tipo 3 de SBr" (morfología cóncava o convexa, con elevación del segmento ST <1 mm) se consideran sugestivos, aunque no diagnósticos de la patología, cuando se observan en las localizaciones previamente mencionadas (**Figuras 1B y 1C**). Los trastornos de la repolarización característicos del SBr tienen carácter dinámico[19,20]: Un mismo paciente puede presentar los 3 patrones electrocardiográficos asociados al síndrome en diferentes momentos, así como también ECG normales en situación basal, observándose aparición del patrón tipo 1 de SBr ante diversos estímulos como la fiebre, agentes vagotónicos o fármacos antiarrítmicos de clase I[21].

Para que el patrón tipo 1 de SBr se considere diagnóstico de la patología, debe observarse el mismo en al menos 2 derivaciones precordiales derechas (V_1 to V_3)[9,17]; sin embargo, existe evidencia de que los pacientes con un patrón ECG tipo 1 en V_1 o V_2 de manera aislada presentan un perfil clínico y de riesgo arrítmico similar al de los pacientes con patrón ECG diagnóstico en más de una derivación; la misma publicación demostró que la derivación V3 en general no aporta información diagnóstica en éstos pacientes[22]. Estos resultados podrían conducir a la revisión de los actuales criterios diagnósticos, aceptándose como diagnóstico el hallazgo del patrón tipo 1 de SBr en una única derivación precordial derecha.

Test farmacológicos para el diagnóstico de síndrome de Brugada

Dado el carácter dinámico del ECG en SBr, y la capacidad de los fármacos antiarrítmicos de clase I para reproducir el patrón ECG diagnóstico, la administración de dichos fármacos se utiliza para desenmascarar la patología en aquellos sujetos en que se sospecha la patología, pero el ECG basal es normal

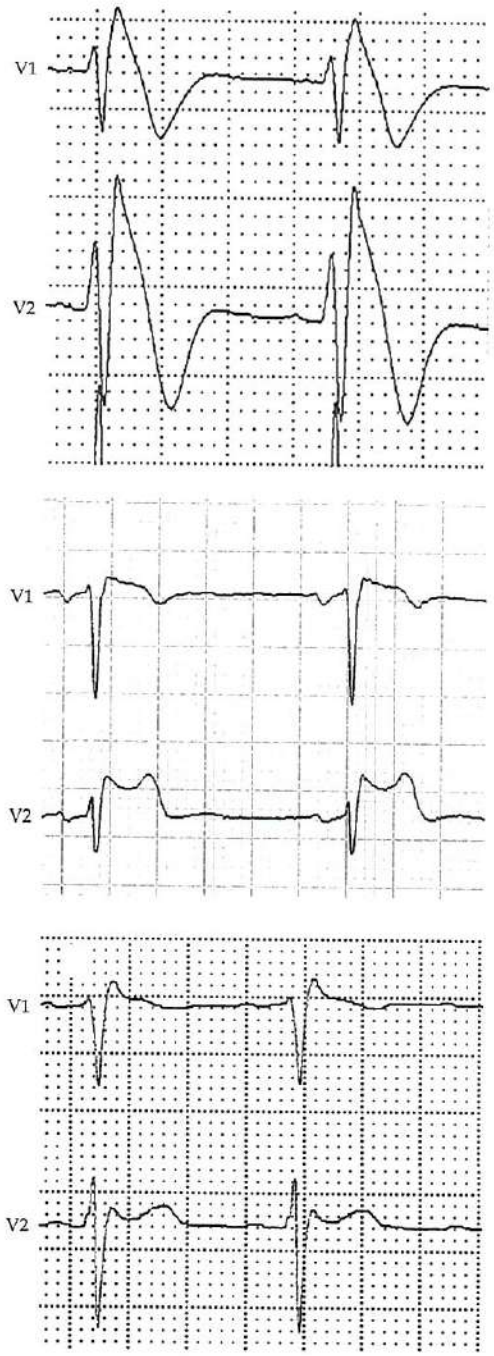


FIGURA 1.
Los tres patrones ECG asociados a síndrome de Brugada.
Figura 1A: ECG tipo 1 (diagnóstico)
Figura 1B: ECG tipo 2 (sugestivo)
Figura 1C: ECG tipo 3 (sugestivo)

(ejemplo: en casos de estudio familiar) o sugestivo aunque no diagnóstico (patrones ECG tipo 2 o 3). Los fármacos que con más frecuencia se utilizan para éste fin son la ajmalina, la flecainida y la procainamida. La **Tabla 1** muestra las recomendaciones actuales en cuanto a fármacos, dosis y vías de administración. Una publicación reciente sugiere realizar el test de ajmalina en 10 minutos (en vez de los 5 minutos recomendados en el 2° consenso[9]), dado que no se observaron diferencias significativas entre la prueba lenta y la prueba rápida en términos de rendimiento diagnóstico, y el riesgo de arritmias potencialmente mortales fue menor con el protocolo de infusión lenta (10 minutos)[23]. El desarrollo de un patrón ECG tipo 1 de SBr durante la prueba es criterio de detención de la misma, así como la aparición de patrón de SBr tipo 2 con una elevación del segmento ST igual o superior a 5 mm, ensanchamiento del QRS ≥ 130% de su valor inicial o el desarrollo de cualquier arritmia. El paciente debe permanecer monitorizado hasta la normalización completa del ECG a posteriori de la prueba. El test farmacológico sólo se considera positivo cuando se produce una conversión al patrón ECG tipo 1 en al menos 2 derivaciones precordiales derechas.

En pacientes portadores de mutaciones en el gen *SCN5A* la ajmalina presentó superioridad a la flecainida en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y, sobre todo, valor predictivo negativo (VPN: 83% test de ajmalina versus 36% test de flecainida)[24,25]. El bajo valor predictivo negativo del test de flecainida, junto con la corta vida media de la ajmalina hacen de éste fármaco el favorito para el diagnóstico en caso de sospecha de SBr.

Tanto al comienzo como al finalizar el test farmacológico, se recomienda realizar un registro de V1 y V2 en 2° y 3r espacio intercostales, ya que incrementa la sensibilidad del ECG para diagnosticar SBr[26-28].

TABLA 1.
Fármacos utilizados para el diagnóstico de síndrome de Brugada.

Fármaco	Dósis	Vía de administración	Tiempo de administración
Ajmalina	1 mg/kg	intravenosa	10 minutos
Flecainida	2 mg/kg	intravenosa	10 minutos
	400 mg	oral	única dosis
Procainamida	10 mg/kg	intravenosa	10 minutos
Pilsicainida	1 mg/kg	intravenosa	10 minutos

Diagnóstico diferencial y factores moduladores del ECG en síndrome de Brugada

Existe una serie de patologías que pueden acompañarse de cambios electrocardiográficos semejantes al patrón de SBr, y que deben ser cuidadosamente descartadas antes de confirmar el diagnóstico de esta patología (**Tabla 2**).

Ciertas circunstancias, como la exposición a drogas o fármacos y alteraciones del medio interno, entre otras, pueden producir una elevación del segmento ST similar a la encontrada

TABLA 2.
Diagnósticos diferenciales del síndrome de Brugada

1	Bloqueo completo de rama derecha del haz de His atípico.
2	Repolarización precoz.
3	Hipertrofia de ventrículo izquierdo.
4	Infarto agudo de miocardio, especialmente de ventrículo derecho (VD).
5	Pericarditis / Miopericarditis aguda.
6	Hemopericardio.
7	Aneurisma disecante de aorta.
8	Tromboembolia pulmonar.
9	Trastornos de los sistemas nerviosos central y autonómico.
10	Distrofia muscular de Duchenne.
11	Ataxia de Friedreich.
12	Compresión mecánica del tracto de salida de VD.
13	Displasia arritmogénica de VD.
14	Post-cardioversión eléctrica.
15	Hipotermia.

en pacientes portadores de SBr; se cree que los individuos que muestras éstas alteraciones presentan una predisposición genética a padecer SBr[29].
La fiebre también modula el fenotipo, poniendo de manifiesto el patrón ECG diagnóstico de SBr, así como también el riesgo de arritmias, actuando como gatillo de eventos arrítmicos en algunos pacientes[30-34].

Confirmación del diagnóstico de síndrome de Brugada

El SBr se diagnostica de manera definitiva en pacientes en los que, descartados los diagnósticos diferenciales mencionados previamente, se objetiva un patrón ECG tipo 1, ya sea espontáneamente o desenmascarado por antiarrítmicos de clase I, junto con al menos uno de los siguientes criterios de diagnóstico clínico:
Datos de la historia familiar:
- MSC en un familiar menor de 45 años.
- ECG tipo 1 en familiares.

B) Síntomas relacionados con arritmias ventriculares:
- Síncope.
- Convulsiones.
- Respiración nocturna agónica.

Arritmias ventriculares documentadas:
- Taquicardia ventricular polimórfica (TVP).
- Fibrilación ventricular (FV).

Aunque no están incluidos en los criterios de diagnóstico clínico, es importante señalar que los pacientes portadores de SBr suelen referir palpitaciones, asociadas a una mayor incidencia de taquicardias supraventriculares, sobre todo fibrilación auricular (hasta un 30% de los casos[35,36]).
El hallazgo aislado de patrón ECG tipo 1 sin criterios clínicos fue denominado "patrón ECG idiopático de Brugada" en el primer documento de consenso, pero existen datos[37,38] que sugieren que éste subgrupo de individuos también presentan un riesgo incrementado de morir súbitamente. Este hecho, así como el rol creciente del test genético en el diagnóstico de la enfermedad, subrayan la necesidad de una revisión de los criterios diagnósticos del SBr.

Base genética del síndrome de Brugada

El SBr es una patología de base genética, que se transmite mediante un patrón de herencia autosómico dominante, con penetrancia variable. Mutaciones en diversos genes que codifican los canales de sodio (Na^+), calcio (Ca^{+2}) y potasio (K^+) cardíacos, y que resultan en disminución de las corrientes iónicas positivas de entrada (Na^+, Ca^{+2}) o aumento de las corrientes iónicas positivas de salida (K^+) han sido asociadas a ésta patología.
Las mutaciones más frecuentemente halladas en pacientes con SBr (11-28% de casos) afectan al gen *SCN5A*[39], que codifica la subunidad α del canal de Na^+ cardíaco, y resultan en pérdida de la función del mencionado canal por diferentes mecanismos, con hasta 300 mutaciones descriptas hasta la fecha[40]. Otros genes asociados a SBr mediante mutaciones que resultan en disminución de la corriente de Na^+ voltaje-dependiente (I_{Na}) son: *GPD1L* (glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like)[41], *SCN1B*[42] (que codifica las subunidades ß1- y ß1b-, subunidades modificadoras de función auxiliar del canal de Na^+ cardíaco, que en condiciones normales aumentan la I_{Na}); *SCN3B*[43] (que codifica para la subunidad ß3 del canal de Na^+ cardiaco) y *MOG1*[44] (mutaciones en éste gen causan reducción de la I_{Na} por interferencia en el tráfico del canal de sodio hacia la membrana celular). Mutaciones en los genes que codifican las subunidades α-1 (*CACNA1C*) y β-(*CACNB2b*) del canal de Ca^{+2} cardíaco tipo L, y que causan una disminución de la corriente de entrada de Ca^{+2} (I_{CaL}) son responsables de un fenotipo combinado de SBr y síndrome de QT corto[45]. Mutaciones en el gen *CACNA2D1* (que codifica la subunidad transmembrana δ1 del canal de calcio tipo L) juegan también un posible rol patogénico[46]. Mutaciones en genes que resultan en aumento de corrientes de salida de K^+ han sido asociadas a SBr: *KCNE3*[47] y *KCNE5* causan aumento de la corriente transitoria de salida de K^+ (*Ito*) a BrS[48]; y mutaciones en *KCNJ8* (que codifica para la subunidad α- del canal de K^+ sensible a ATP (canal K_{ATP} Kir6.1, que presenta una distribución preferencial en el epicardio)[49]. Por último, mutaciones en el gen *HCN4*, y que resultan en disminución de la corriente marcapasos (If) han sido asociadas con SBr[50].
La relación causal está claramente establecida para mutaciones en los genes *SCN5A* y *GPD1L* (análisis de ligamiento genético), mientras que es muy probable en los casos de mutaciones en los genes *CACNA1C*, *CACNB2b*, *SCN1B*[42], *KCNE3*, *SCN3B* y *HCN4* (co-segregation de SBr con mutaciones iden-

tificadas en pequeños linajes) y aún no está definida para los subtipos restantes (que deben considerarse genes susceptibles de ser causales de SBr, al haber sido identificados en pacientes aislados). Toda ésta información confirma que el SBr tiene una base genética heterogénea, y se sospecha que el número de genes responsables del mismo continuará aumentando.

Fisiopatología del síndrome de Brugada

Una de las mayores controversias actuales en SBr es la referida a la base fisiopatológica de dicha patología. Existen a la fecha dos teorías al respecto: las teorías de la repolarización y la despolarización.

Existe evidencia en modelos animales, así como también en humanos que respalda la teoría de la repolarización[51-55]. Los autores que propugnan ésta teoría afirman que las manifestaciones electrocardiográficas y el riesgo incrementado de arritmias ventriculares en los pacientes con SBr son consecuencia directa de un desequilibrio en las corrientes iónicas activas durante el fin de la fase 1 del potencial de acción (PA) cardíaco: La disminución de las corrientes positivas de entrada y/o el incremento de las corrientes positivas de salida resultan en una acentuación de la muesca al final de la fase 1 del PA, que causa una elevación del segmento ST "en silla de montar" como consecuencia de que la repolarización de las células epicárdicas precede a la de las células M y endocárdicas, seguida de una onda T positiva. Eventualmente la exageración de estos cambios iónicos provoca a una pérdida de la meseta del PA, especialmente en el epicardio del ventrículo derecho (VD). En éste momento la elevación del segmento ST será mayor, y su morfología convexa, siendo seguida de una onda T negativa secundaria a la reversión del sentido de la repolarización desde endocardio hacia epicardio, consecuencia de la prolongación del PA en las células epicárdicas. Todos estos cambios generan una marcada dispersión de la repolarización dentro del epicardio y transmuralmente. La propagación de corriente desde los sitios donde la meseta del PA está mantenida hacia sitios del miocardio donde ha desaparecido y/o está muy disminuida causa re-excitación local (fenómeno denominado "reentrada en fase 2"), que determina la aparición de extrasístoles ventriculares de origen epicárdico, que pueden desencadenar episodios de TVP y/o FV.

Los autores que apoyan la teoría de la despolarización alegan que los trastornos de conducción constituyen el principal evento fisiopatológico en BrS, lo que se ha constatado en el ECG (intervalo PR prolongado, bloqueo completo de rama derecha, etc) y también en diferentes pruebas clínicas, como el estudio electrofisiológico (intervalo H-V prolongado y mapas de activación endocárdicos y epicárdicos), mapas de superficie corporal, determinación de potenciales tardíos, entre otros[1,56,57]. Estos autores también sostienen que éstos pacientes pueden presentar alteraciones estructurales mínimas, que justificarían el hallazgo de potenciales tardíos y de trastornos de conducción. Dichos trastornos de conducción son más marcados a nivel del tracto de salida del VD (TSVD), que se activa muy tardíamente en relación a otras áreas del VD. Cuando la despolarización ha comenzado en el VD pero no en el TSVD existe circulación de corriente hacia éste último, lo que se registra como elevación del punto J y del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas. Al comenzar la despolarización en TSVD el PA del VD se encuentra en fase 3, por lo que se invierten los gradientes de potencial, y la circulación de corriente se produce de TSVD a VD, alejándose de las derivaciones precordiales derechas, y registrándose en éstas ondas T negativas[58,59].

Aunque ésta teoría no ha podido reproducirse en modelos animales, existe cada vez más evidencia a favor de su importancia fisiopatológica proveniente de estudios clínicos[60]. Una publicación reciente demostró que en un pequeño grupo de pacientes con SBr sintomáticos portadores de desfibrilador automático implantable (DAI) y múltiples choques apropiados, con patrón tipo 1 de SBr espontáneo persistente y TVP/FV inducible en el EEF, presentaban voltajes anormalmente bajos en el mapa electroanatómico endo/epicárdico, y potenciales fraccionados y de duración prolongada en el epicardio de la cara anterior del TSVD. La ablación por radiofrecuencia (ARF) de dichos sitios volvió no inducibles para TVP/FV en el EEF en el 78% de pacientes, y normalizó el patrón ECG en el 89%, sin recurrencias de arritmias ventriculares sostenidas en el seguimiento (20±6 meses)[61]. Dado que existe evidencia de la participación de ambos mecanismos en la génesis del SBr, y que ambas teorías no son mutuamente excluyentes, el debate sobre la base fisiopatológica del SBr persiste, y se requerirán más estudios para clarificar éste punto.

En cuanto a la diferente prevalencia del SBr según sexo en adultos, se cree que los estrógenos provocan una disminución de la magnitud de la corriente Ito; mientras la testosterona aumenta las corrientes lentas de K^+ [62-65]. También se ha observado que existe diferente expression y densidad de la corriente Ito según sexo (menor densidad de dicha corriente en mujeres[66,67].

Pronóstico y estratificación de riesgo

La segunda gran controversia actual en SBr es la concerniente a la estratificación de riesgo arrítmico, especialmente en el subgrupo de pacientes asintomáticos. La misma tiene por objeto la identificación inequívoca de aquellos pacientes con alto riesgo de presentar un evento arrítmico mortal o casi mortal, y su posterior protección mediante el implante de un desfibrilador automático implantable (DAI). Todas las series coinciden en que los pacientes con SBr sintomáticos presentan un elevado riesgo arrítmico:

- Los sobrevivientes de MSC presentan alto riesgo de recurrencia de MSC o de arritmias ventriculares fatales o casi fatales (17-62% a 48-84 meses de seguimiento, según diferentes series), y por lo tanto tienen una indicación clase I para implante de DAI (prevención secundaria)[10-15, 68].
- El síncope de origen cardíaco es también un marcador de alto riesgo arrítmico (tasa de recurrencia entre 6 y 19% a 24-39 meses de seguimiento en diferentes series), y éstos pacientes tiene también una indicación clase I de implante de DAI[10-15, 68,69].
- Se considera razonable el implante de DAI en pacientes afectos de SBr y que hayan presentado TV documentada,

aunque la misma no haya resultado en MSC o síntomas (indicación clase IIa)[68].

- El patrón ECG tipo 1 espontáneo ha sido identificado como predictor independiente de arritmias ventriculares en la mayoría de las series[10,15,69,70]. Se recomienda la monitorización clínica del ECG, con objeto de detectar un patrón ECG espontáneo tipo 1 en pacientes con SBr cuyo diagnóstico se haya realizado mediante test farmacológico, con o sin síntomas previos (indicación clase IIa)[68].
- Los hombres presentan una mayor tendencia a desarrollar eventos arrítmicos que las mujeres en algunas series, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística[15,37].
- El riesgo de episodios arrítmicos en pacientes previamente asintomáticos portadores de SBr varía según la serie: Mientras el grupo de Brugada et al. informó una tasa de eventos de 8% a 33±39 meses de seguimiento (HR:2.5; IC=1.2-5.3;p=0.017)[12], el resto de grupos reportaron tasas mucho más bajas de eventos en ésta subpoblación de pacientes (del 6-1% en seguimientos de entre 34-40 meses [10,13-15,69]).
- El valor de la inducibilidad de arritmias ventriculares sostenidas durante estudio electrofisiológico (EEF) como herramienta para evaluar el riesgo arrítmico en SBr es aún el tema sobre el que existe más debate. Los resultados publicados por Brugada y colaboradores indicaron que la inducibilidad durante el EEF es un predictor independiente de riesgo de eventos cardíacos (HR 8.33, 95% IC, 2.8-25, P=0.0001)[12], y una reciente publicación de Giustetto et al[14] presentó resultados similares (ninguno de los pacientes con EEF negativo presentó eventos arrítmicos, frente a un 15% de pacientes que tenían un EEF positivo, a 30±21 meses de seguimiento) aunque el resto de los registros no demostrase lo mismo[10,13,15,69].
- Se han propuesto numerosas razones para la disparidad de resultados entre los distintos registros, incluyendo diferencias en los criterios de inclusión, protocolos de estimulación, y métodos de análisis estadístico. En situaciones en las que se observan bajas tasas de eventos y se dispone de tiempos de seguimientos cortos en pacientes afectos por una patología que presentan un tiempo prolongado de riesgo arrítmicos, es difícil sacar conclusiones definitivas sobre el valor pronóstico de un determinado test. Las guías actuales consideran que el uso del EEF en la estratificación de riesgo en pacientes con SBr asintomáticos con ECG espontáneo tipo 1 una indicación de clase IIb[68].
- Datos del estudio PRELUDE[69], indicaron que la presencia de un período refractario ventricular (PRV) corto en pacientes con SBr, definido como PRV inferior a 200 ms de ciclo, fue un predictor independiente de riesgo arrítmico en ésta cohorte de pacientes (sensibilidad 78.6%, especificidad 62.9%). Se requiere, sin embargo, información adicional sobre el valor predictivo de ésta determinación proveniente de esta cohorte y de otros estudios prospectivos, antes de recomendar su utilización para la estratificación de riesgo en SBr.
- En ninguna de las series publicadas se observaron diferencias en los eventos arrítmicos al dividir a la población de pacientes según fuesen o no portadores de mutaciones identificadas en el gen *SCN5A*.
- El hallazgo de que polimorfismos comunes en el gen *SCN5A* pueden modular el efecto de mutaciones asociadas a SBr[71,72], causando una mejoría del fenotipo de SBr, sugiere que la identificación de polimorfismos tendría utilidad como herramientas de estratificación de riesgo, y que los polimorfismos podrían transformarse en posibles blancos para futuras intervenciones terapéuticas.

Marcadores no invasivos de riesgo arrítmico propuestos en síndrome de Brugada

En un esfuerzo por resolver el complejo tema de la estratificación de riesgo en SBr, se han postulado numerosos métodos no invasivos como marcadores de riesgo de eventos arrítmicos en ésta población de pacientes. La disminución del desvío standard del intervalo NN en 5 minutos de análisis (SDANN) medida en los registros Holter[73]; una onda S ≥ a 80 milisegundos (ms) en V1 y una elevación del segmento ST ≥ 0.18 mV en V2[74]; cambios espontáneos en el segmento ST[75], un intervalo QT corregido (QTc) superior a 460 ms en V2, un intervalo prolongado entre el pico y el fin de la onda T (Tp-e) y una dispersión de dicho intervalo Tp-e[76]; el signo "aVR" (una onda R ≥0.3 mV o R/q ≥0.75 en la derivación aVR)[77]; una duración prolongada del complejo QRS en las derivaciones precordiales (intervalo r-J en V2 ≥ 90 ms y QRS ≥ 90 ms en V6; QRS ≥ 120 ms en V2)[78]; incluso un indicador de asincronía mecánica interventricular se ha asociado a alto riesgo de eventos arrítmicos fatales o casi fatales en SBr[79]. La utilidad de los potenciales tardíos evaluados mediante ECG de señales promediadas (SAECG) como marcador de alto riesgo ha sido evaluada por diferentes grupos de manera extensiva[20,75,80,81]. Una publicación reciente identificó la presencia de fragmentación del QRS (QRS-f), definida como 2 o más espículas en el complejo QRS en derivaciones precordiales derechas, como predictor independiente de riesgo en una cohorte de 308 pacientes estudiada de manera prospectiva.

La utilidad de éstos marcadores no invasivos en el esquema de estratificación de riesgo arrítmico en pacientes con SBr deberá ser demostrada en estudios prospectivos que incluyan un número más elevado de pacientes y un período de seguimiento más prolongado.

Opciones terapéuticas y recomendaciones para pacientes portadores de síndrome de Brugada

✓ Desfibrilador automático implantable (DAI)

Hasta el momento, la única estrategia terapéutica que ha demostrado ser efectiva para la prevención de la MSC en pacientes con SBr es el implante de un DAI. Se han reportado tasas elevadas de choques inapropiados en ésta población de pacientes (20-36% a 21-47 meses de seguimiento), conjuntamente con bajas tasas de choques apropiados (8-15% a un seguimiento medio de 45 meses; tasa anual de choques apropiados de 2.6%). De hecho, la mayoría de las series reportan que los choques inapropiados superan 2 a 2.5 veces la tasa de

choques apropiados[82,83]. Entre las recomendaciones para evitar los choques inadecuados se encuentran realizar una programación cuidadosa del dispositivo: programación de una única zona de terapia para FV con una frecuencia de corte alta (250 LPM menos la edad del paciente en años, o a una frecuencia cardíaca superior a 210-220 LPM)[84] aumentando la ventana de detección, aumentando el número de intervalos para detectar FV a 18 de 24, o 30 de 40[85,86], con el objeto de evitar chocar una taquicardia ventricular no sostenida. También se recomienda enfatizar la contraindicación absoluta de la práctica de deportes competitivos y las limitaciones en la práctica recreativa de deportes[87], especialmente de aquellos deportes como el remo, la natación o el levantamiento de pesas (que se asocian con un mayor riesgo de ruptura de los electrodos), favorecer la utilización de dispositivos monocamerales (que tienen una tasa menor de complicaciones), y tratar las arritmias supraventriculares.

Tratamiento farmacológico en síndrome de Brugada

Con el objeto de corregir las alteraciones de las corrientes iónicas involucradas en el SBr, se han ensayado fármacos que inhiben la corriente Ito o incrementan las corrientes de Na^+ y Ca^{+2}:

- El isoproterenol (que incrementa la corriente ICaL) ha probado ser útil para el tratamiento de las tormentas eléctricas en el contexto de SBr (Indicación clase IIa)[68].
- La quinidina, un antiarrítmico clase IA que posee efecto bloqueante de las corrientes Ito e IKr ha demostrado prevenir la inducibilidad de FV durante EEF y suprimir las arritmias ventriculares espontáneas en el contexto clínico, siendo actualmente utilizada en pacientes portadores de DAI que han presentado múltiples descargas apropiadas; en casos en que el implante de DAI esté contraindicado o como alternativa al mismo cuando el paciente se niegue al implante, o para el tratamiento de arritmias supraventriculares. Se ha reportado una alta tasa de efectos secundarios gastrointestinales en pacientes bajo quinidina[88-91]. La quinidina ha probado ser útil en el tratamiento de tormentas eléctricas en portadores de SBr[92,93], y su uso en éste contexto constituye una indicación de clase IIb[68].
- La disopiramida[94] y la orciprenalina[93,95] han demostrado también su utilidad en caso de tormenta eléctrica en algunos reportes.

Ablación por radiofrecuencia en síndrome de Brugada ¿Tendrá una aplicación clínica real?

Algunas publicaciones han demostrado la utilidad de la ablación por radiofrecuencia (ARF) en pacientes con SBr de alto riesgo y que presentaban frecuentes episodios de FV desencadenados por extrasístoles ventriculares monomorfas[96-99], con eliminación de eventos arrítmicos en el seguimiento. Son candidatos apropiados para éste enfoque pacientes muy sintomáticos (múltiples episodios de FV / choques apropiados), con extrasistolia ventricular monomorfa muy frecuente y susceptible de ser mapeadas, refractarios a tratamiento farmacológico. Los reportes publicados coinciden en que el momento óptimo para la ARF es inmediatamente posterior a la tormenta eléctrica, cuando las extrasístoles ventriculares son más frecuentes.
En el año 2011 el grupo del Dr. Nademanee reportó el hallazgo de voltajes anormalmente bajos en el mapa electroanatómico endo/epicárdico, y potenciales fraccionados y de duración prolongada en el epicardio de la cara anterior del TSVD en 9 pacientes con SBr de alto riesgo: Patrón ECG tipo 1 de SBr espontáneo persistente, muy sintomáticos, con múltiples descargas apropiadas de DAI y TVP/FV inducible en el EEF. La ARF de dichas áreas volvió no inducibles para TVP/FV en el EEF al 78% de pacientes, normalizando el patrón ECG en el 89%, sin recurrencias de arritmias ventriculares sostenidas en el seguimiento (20±6 meses)[61].
Estos reportes indican que tanto la ablación de extrasístoles frecuentes como la ablación de substrato potencialmente tendrían un papel en la prevención de las arritmias mortales o potencialmente mortales que afectan a un porcentaje de pacientes con SBr. Se necesitará de más estudios para establecer su verdadera utilidad y limitaciones.

Otras recomedaciones

- Se recomienda a todos los pacientes con SBr evitar el uso de fármacos que desenmascaren un ECG tipo 1 y potencialmente pueden desencadenar arritmias ventriculares, así como evitar el uso innecesario de fármacos, ya que el hecho que un fármaco no haya sido aún identificado como potencialmente peligroso para éstos pacientes no hace que su uso sea seguro. Se ha desarrollado una página web (www.brugadadrugs.org) donde puede encontrarse información actualizada sobre los fármacos y drogas que deben evitarse en ésta patología e información sobre test diagnósticos y tratamiento farmacológico[100].
- Se recomienda monitorización ECG y tratamiento agresivo durante episodios febriles, ya que la fiebre puede desenmascarar el patrón ECG tipo 1 y ha sido reconocida como desencadenante de arritmias ventriculares en pacientes con SBr.
- Los pacientes deben consultar de manera urgente en caso de presentar síncope.
- Se recomienda evaluación clínica a todos los familiares de 1° grado de un paciente portador de SBr.
- Todos los pacientes deben ser seguidos regularmente en consulta externa, para así identificar el desarrollo de síntomas.
- Se recomienda realizar análisis genético, en caso de estar disponible (para confirmar el diagnóstico clínico, para la detección de familiares afectos, y con propósitos de investigación).

CONCLUSIONES

A 20 años de su descripción, el conocimiento científico sobre el síndrome de Brugada ha aumentado de manera exponencial en lo relacionado a sus bases genéticas y moleculares, mecanismos arritmogénicos, curso clínico y tratamiento. La controversia persiste especialmente en lo referido a los mecanismos fisiopatológicos que determinan el síndrome, así como

en la estrategia de estratificación de riesgo de los pacientes asintomáticos. Dada la enorme cantidad de información valiosa recogida por innumerables grupos de investigadores desde la publicación del segundo consenso, creemos que es necesaria una revisión de los actuales criterios diagnósticos, herramientas de pronóstico y recomendaciones de tratamiento. Los datos surgidos de ensayos prospectivos ayudarán a refinar nuestro enfoque diagnóstico y terapéutico en relación a pacientes con síndrome de Brugada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. J Am Coll Cardioll **1992**; 20 (6): 1391-1396.
2. Postema PG. About Brugada syndrome and its prevalence. Europace **2012**; 14 (7): 925-928.
3. Hermida JS, Lemoine JL, Bou Aoun F, et al. Prevalence of the Brugada Syndrome in an Apparently Healthy Population. Eur Heart J **2000**; 86 (1):91-94.
4. Donohue D, Tehrani F, Jamehdor R, et al. The prevalence of Brugada ECG in adult patients in a large university hospital in the western United States. Am Heart Hosp J **2008**; 6 (1): 48-50.
5. Sinner MF, Pfeufer A, Perz S, et al. Spontaneous Brugada electrocardiogram patterns are rare in the German general population: results from the KORA study. Europace **2009**; 11 (10): 1338-1344.
6. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, et al. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. J Am Coll Cardiol **2001**;38 (3): 771-774.
7. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. Hum Mol Genet **2002**; 11 (3): 337-345.
8. Dettmeyer RB, Kandolf R. Cardiomyopathies-misdiagnosed as Sudden Infant Death Syndrome (SIDS). Forensic Sci Int **2010**; 194 (1-3): e21-e24.
9. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. Circulation **2005**; 111 (5): 659-670.
10. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural History of Brugada Syndrome: Insights for Risk Stratification and Management. Circulation **2002**; 105 (11): 1342-1347.
11. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. Circulation **2002**; 105 (1): 73-78.
12. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. Circulation **2003**; 108 (25): 3092-3096.
13. Eckardt L, Probst V, Smits JPP, et al. Long-Term Prognosis of Individuals With Right Precordial ST-Segment-Elevation Brugada Syndrome. Circulation **2005**; 111 (3): 257-263.
14. Giustetto C, Drago S, Demarchi PG, et al. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. Europace **2009**; 11 (4): 507-513.
15. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. Circulation **2010**; 121(5): 635-643.
16. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. Circulation **2007**; 115 (15): 2042-2048.
17. Wilde A, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Proposed Diagnostic Criteria for the Brugada Syndrome: Consensus Report. Circulation **2002**; 106: 2514-2519.
18. Sarkozy A, Chierchia GB, Paparella G, et al. Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol **2009**; 2 (2): 154-161.
19. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, et al. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. Eur Heart J **2006**; 27 (21): 2544-2552.
20. Tatsumi H, Takagi M, Nakagawa E, et al. Risk stratification in patients with Brugada syndrome: analysis of daily fluctuations in 12-lead electrocardiogram (ECG) and signal-averaged electrocardiogram (SAECG). J Cardiovasc Electrophysiol **2006**; 17 (7): 705-711.
21. Antzelevitch C. Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol **2006**; 29 (10): 1130-1159.
22. Richter S, Sarkozy A, Paparella G, et al. Number of electrocardiogram leads displaying the diagnostic coved-type pattern in Brugada syndrome: a diagnostic consensus criterion to be revised. Eur Heart J **2010**; 31 (11): 1357-1364.
23. Arnalsteen-Dassonvalle E, Hermida JS, Kubala M, et al. Ajmaline challenge for the diagnosis of Brugada syndrome: which protocol? Arch Cardiovasc Dis **2010**; 103 (11-12): 570-578.
24. Hong K, Brugada J, Oliva A et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. Circulation **2004**; 110 (19): 3023-3027.
25. Meregalli PG, Ruijter JM, Hofman N, et al. Diagnostic value of flecainide testing in unmasking SCN5A-related Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol **2006**; 17 (8): 857-864.
26. Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, et al. New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. Eur Heart J **2001**; 22 (24): 2290-2296.
27. Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, et al. Right ventricular electrocardiographic leads for detection of Brugada syndrome in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. Clin Cardiol **2001**; 24 (12): 776-781.
28. Govindan M, Batchvarov VN, Raju H et al. Utility of high and standard right precordial leads during ajmaline testing for the diagnosis of Brugada syndrome. Heart **2010**; 96 (23): 1904-1908.
29. Benito B, Brugada R, Brugada J, et al. Brugada syndrome. Prog Cardiovasc Dis **2008**; 51 (1):1-22.
30. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. Circ Res **1999**; 85 (9): 803-809.
31. Porres JM, Brugada J, Urbistondo V, et al. Fever unmasking the Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol **2002**; 25 (11): 1646-1648.
32. Gonzalez Rebollo JM, Hernandez MA, Garcia A, et al. Recurrent ventricular fibrillation during a febrile illness in a patient with the Brugada syndrome. Rev Esp Cardiol **2000**; 53 (5): 755-757.
33. Mok NS, Priori SG, Napolitano C, et al. A newly characterized SCN5A mutation underlying Brugada syndrome unmasked by hyperthermia. J Cardiovasc Electrophysiol **2003**; 14 (4): 407-411.
34. Ortega-Carnicer J, Benezet J, Ceres F. Fever-induced ST-segment elevation and T-wave alternans in a patient with Brugada syndrome. Resuscitation **2003**; 57 (3): 315-317.
35. Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, et al. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol **2002**; 40 (8): 1437-1444.
36. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, et al. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. Eur Heart J **2004**; 25 (10): 879-884.
37. Benito B, Sarkozy A, Mont L, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol **2008**; 52 (19): 1567-1573.
38. van den Berg MP, de Boer RA, van Tintelen JP. Brugada syndrome or Brugada electrocardiogram? J Am Coll Cardiol **2009**; 53 (17): 1569-1570.
39. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. Nature **1998**; 392 (6673): 293-296.
40. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. Heart Rhythm **2010**; 7 (1): 33-46.
41. London B, Michalec M, Mehdi H, et al. Mutation in Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1-Like Gene (GPD1-L) Decreases Cardiac Na+ Current and Causes Inherited Arrhythmias. Circulation **2007**; 116 (20): 2260-2268.
42. Watanabe H, Koopmann TT, Le SS, et al. Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in

humans. J Clin Invest **2008**; 118 (6): 2260-2268.
43. Hu D, Barajas-Martinez H, Burashnikov E, et al. A mutation in the beta 3 subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. Circ Cardiovasc Genet **2009**; 2 (3): 270-278.
44. Kattygnarath D, Maugenre S, Neyroud N, et al. MOG1: a new susceptibility gene for Brugada syndrome. Circ Cardiovasc Genet **2011**; 4 (3): 261-268.
45. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. Loss-of-Function Mutations in the Cardiac Calcium Channel Underlie a New Clinical Entity Characterized by ST-Segment Elevation, Short QT Intervals, and Sudden Cardiac Death. Circulation **2007**; 115 (4): 442-449.
46. Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martinez H, et al. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. Heart Rhythm **2010**; 7 (12): 1872-1882.
47. Delpon E, Cordeiro JM, Nunez L, et al. Functional Effects of KCNE3 Mutation and its Role in the Development of Brugada Syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol **2008;1** (3): 209-218.
48. Ohno S, Zankov DP, Ding WG, et al. KCNE5 (KCNE1L) variants are novel modulators of Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol **2011**; 4 (3): 352-361.
49. Medeiros-Domingo A, Tan BH, Crotti L, et al. Gain-of-Function Mutation, S422L, in the KCNJ8-Encoded Cardiac K ATP Channel Kir6.1 as a Pathogenic Substrate for J Wave Syndromes. Heart Rhythm **2010**; 7 (10): 1466-1471.
50. Ueda K, Hirano Y, Higashiuesato Y, et al. Role of HCN4 channel in preventing ventricular arrhythmia. J Hum Genet **2009**; 54 (2): 115-121.
51. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, et al. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. J Am Coll Cardiol **1999**; 33 (1): 5-15.
52. Kurita T, Shimizu W, Inagaki M, et al. The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol **2002**; 40 (2): 330-334.
53. Bloch Thomsen PE, Joergensen RM, Kanters JK, et al. Phase 2 reentry in man. Heart Rhythm **2005**; 2 (8): 797-803.
54. Antzelevitch C. In vivo human demonstration of phase 2 reentry. Heart Rhythm **2005**; 2 (8): 804-806.
55. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. Circulation **1999**; 100 (15): 1660-1666.
56. Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, et al. Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome: clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. J Cardiovasc Electrophysiol **2000**; 11 (4): 396-404.
57. Guillem MS, Climent AM, Millet J, et al. Conduction abnormalities in the right ventricular outflow tract in Brugada syndrome detected body surface potential mapping. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **2010**; 2010: 2537-2540.
58. Meregalli PG, Wilde AA, Tan HL. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? Cardiovasc Res **2005**; 67 (3): 367-378.
59. Wilde AA, Postema PG, Di Diego JM, et al. The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome: depolarization versus repolarization. J Mol Cell Cardiol **2010**; 49 (4): 543-553.
60. Postema PG, van Dessel PF, Kors JA et al. Local depolarization abnormalities are the dominant pathophysiologic mechanism for type 1 electrocardiogram in brugada syndrome a study of electrocardiograms, vectorcardiograms, and body surface potential maps during ajmaline provocation. J Am Coll Cardiol **2010**; 55 (8): 789-797.
61. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. Circulation **2011**; 123 (12): 1270-1279.
62. Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, et al. Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. Pacing Clin Electrophysiol **2003**; 26 (7 Pt 1):1551-1553.
63. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, et al. Sex hormone and gender difference--role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol **2007**; 18 (4): 415-421.
64. Song M, Helguera G, Eghbali M, et al. Remodeling of Kv4.3 potassium channel gene expression under the control of sex hormones. J Biol Chem **2001**; 276 (34): 31883-31890.
65. Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, et al. Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. Circulation **2005**; 112 (12): 1701-1710.
66. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. Circulation **2002**; 106 (15): 2004-2011.
67. Verkerk AO, Wilders R, de GW, et al. Cellular basis of sex disparities in human cardiac electrophysiology. Acta Physiol (Oxf) **2006**; 187 (4): 459-477.
68. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation **2006**; 114 (10): e385-e484.
69. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk Stratification in Brugada Syndrome: Results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive valuE) Registry. J Am Coll Cardiol **2012**; 59 (1): 37-45.
70. Delise P, Allocca G, Marras E, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. Eur Heart J **2011**; 32 (2): 169-176.
71. Poelzing S, Forleo C, Samodell M, et al. SCN5A polymorphism restores trafficking of a Brugada syndrome mutation on a separate gene. Circulation **2006**; 114 (5): 368-376.
72. Lizotte E, Junttila MJ, Dube MP, et al. Genetic modulation of brugada syndrome by a common polymorphism. J Cardiovasc Electrophysiol **2009**; 20 (10): 1137-1141.
73. Hermida JS, Leenhardt A, Cauchemez B, et al. Decreased nocturnal standard deviation of averaged NN intervals. An independent marker to identify patients at risk in the Brugada Syndrome. Eur Heart J **2003**; 24 (22): 2061-2069.
74. Atarashi H, Ogawa S. New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. Circ J **2003**; 67 (1): 8-10.
75. Ikeda T, Takami M, Sugi K, et al. Noninvasive risk stratification of subjects with a Brugada-type electrocardiogram and no history of cardiac arrest. Ann Noninvasive Electrocardiol **2005**; 10 (4): 396-403.
76. Castro HJ, Antzelevitch C, Tornes BF, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol **2006**; 47 (9): 1828-1834.
77. Babai Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. Heart Rhythm **2007**; 4 (8): 1009-1012.
78. Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, et al. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with brugada syndrome: multicenter study in Japan. J Cardiovasc Electrophysiol **2007**; 18 (12): 1244-1251.
79. Babaee Bigi MA, Moaref AR, Aslani A. Interventricular mechanical dyssynchrony: a novel marker of cardiac events in Brugada syndrome. Heart Rhythm **2008**; 5 (1): 79-82.
80. Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, et al. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification. J Am Coll Cardiol **2001**; 37 (6): 1628-1634.
81. Ajiro Y, Hagiwara N, Kasanuki H. Assessment of markers for identifying patients at risk for life-threatening arrhythmic events in Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol **2005**; 16 (1): 45-51.
82. Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, et al. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. Eur Heart J **2007**; 28 (3): 334-344.
83. Rosso R, Glick A, Glikson M et al. Outcome after implantation of cardioverter defibrillator [corrected] in patients with Brugada syndrome: a multicenter Israeli study (ISRABRU). Isr Med Assoc J **2008**; 10 (6): 435-439.
84. Spragg DD, Berger RD. How to avoid inappropriate shocks. Heart Rhythm

2008; 5 (5): 762-765.

85. Gunderson BD, Abeyratne AI, Olson WH, Swerdlow CD. Effect of programmed number of intervals to detect ventricular fibrillation on implantable cardioverter-defibrillator aborted and unnecessary shocks. Pacing Clin Electrophysiol **2007**; 30 (2): 157-165.
86. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, et al. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. Circulation **2004**; 110 (17): 2591-2596.
87. Heidbuchel H, Corrado D, Biffi A, et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part II: ventricular arrhythmias, channelopathies and implantable defibrillators. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil **2006**; 13 (5): 676-686.
88. Belhassen B, Viskin S, Fish R, et al. Effects of electrophysiologic-guided therapy with Class IA antiarrhythmic drugs on the long-term outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol **1999**; 10 (10): 1301-1312.
89. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. Circulation **2004**; 110 (13): 1731-1737.
90. Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol **2004**; 43 (10): 1853-1860.
91. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Excellent long-term reproducibility of the electrophysiologic efficacy of quinidine in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol **2009**; 32 (3): 294-301.
92. Maury P, Hocini M, Haissaguerre M. Electrical storms in Brugada syndrome: review of pharmacologic and ablative therapeutic options. Indian Pacing Electrophysiol J **2005**; 5 (1): 25-34.
93. Schweizer PA, Becker R, Katus HA, Thomas D. Successful acute and long-term management of electrical storm in Brugada syndrome using orciprenaline and quinine/quinidine. Clin Res Cardiol **2010**; 99 (7): 467-470.
94. Sumi S, Maruyama S, Shiga Y, et al. High Efficacy of Disopyramide in the Management of Ventricular Fibrillation Storms in a Patient with Brugada Syndrome. Pacing Clin Electrophysiol **2010**; 33 (6): e53-56.
95. Kyriazis K, Bahlmann E, van der SH, et al. Electrical storm in Brugada syndrome successfully treated with orciprenaline; effect of low-dose quinidine on the electrocardiogram. Europace **2009**; 11 (5): 665-666.
96. Kakishita M, Kurita T, Matsuo K, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy. J Am Coll Cardiol **2000**; 36 (5): 1646-1653.
97. Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. Circulation **2003**; 108 (8) :925-928.
98. Darmon JP, Bettouche S, Deswardt P, et al. Radiofrequency ablation of ventricular fibrillation and multiple right and left atrial tachycardia in a patient with Brugada syndrome. J Interv Card Electrophysiol **2004**; 11 (3): 205-209.
99. Nakagawa E, Takagi M, Tatsumi H, et al. Successful radiofrequency catheter ablation for electrical storm of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. Circ J **2008**; 72 (6): 1025-1029.
100. Postema PG, Wolpert C, Amin AS et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). Heart Rhythm **2009**; 6 (9): 1335-1341.

Rev Fed Arg Cardiol. 2012; **41(4):** 235-248

Artículo de Revisión

Enfermedad cardiovascular en sujetos con VIH / SIDA

Cardiovascular disease in patients with HIV / AIDS

Gustavo Daniel Risso

Instituto de Investigaciones Cardiológicas. "Prof. Dr. Alberto C. Taquini" (ININCA) UBA-CONICET. Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 17 de agosto de 2012
Aceptado después de revisión el
27 de septiembre de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

El autor declara no tener
conflictos de interés

Versión Online: www.fac.org.ar/revista

RESÚMEN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha distribuido en todo el mundo, representando la infección más importante en la historia de la humanidad. Con el advenimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) se ha logrado un aumento en la sobrevida de estos pacientes, con aparición de enfermedades crónicas que antes no se manifestaban, entre ellas la enfermedad cardiovascular.

En los pacientes infectados por HIV el compromiso cardiovascular está mediado por los factores de riesgo tradicionales (edad, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus), sumados a los efectos directos del virus, la respuesta inmunológica del huésped y la terapia antirretroviral. Esto provoca un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes infectados en relación a la población general.

Las manifestaciones cardiovasculares más frecuentes son: pericarditis, miocarditis, miocardiopatía, enfermedad vascular pulmonar e hipertensión pulmonar, enfermedad valvular, tumores, hipertensión arterial, alteraciones metabólicas (dislipidemia, diabetes mellitus, resistencia a la insulina y esteatosis hepática), hipercoagulabilidad y enfermedad vascular incluyendo enfermedad coronaria.

El tratamiento antiretroviral produce supresión de la replicación del virus reduciendo el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero también se asocia con toxicidad variable que puede incluir alteraciones lipídicas, insulinoresistencia, inflamación, disfunción plaquetaria e injuria vascular.

El balance entre los riesgos y beneficios de cada uno y el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados, orientarán la terapéutica adecuada.

En las décadas siguientes el riego de enfermedad cardiovascular asociada al VIH será aun más prevalente. En este contexto deben reforzarse las medidas de prevención de los factores de riesgo modificables y efectuar estrategias de prevención específica para el VIH, que incluya además del TARGA el tratamiento adyuvante que ataque la inflamación y los factores procoagulantes para disminuir el riesgo cardiovascular prematuro.

Palabras clave: VIH / SIDA. Enfermedad cardiovascular. Terapia antirretroviral. Epidemiología del VIH.

Autor para correspondencia: **Dr. Gustavo Daniel Risso.** Marcelo T. de Alvear 2270 CABA, Buenos Aires, Argentina.
e-mail: gustavodrisso@hotmail.com; ininca@fmed.uba.ar

Cardiovascular disease in patients with HIV / AIDS

ABSTRACT

Infection with the human immunodeficiency virus (HIV) has spread worldwide, representing the most important infection in the history of mankind. With the advent of highly active antiretroviral therapy (HAART) the survival of these patients has been increased, with onset of chronic diseases not previously manifested, including cardiovascular disease.

In HIV-infected patients cardiovascular compromise is mediated by traditional risk factors (age, hypertension, smoking, diabetes mellitus), in addition to the direct effects of the virus, the host immune response and antiretroviral therapy. This causes increased cardiovascular risk in patients infected with respect to the general population.

Frequently cardiovascular manifestations include pericarditis, myocarditis, cardiomyopathy, pulmonary vascular disease and pulmonary hypertension, valvular heart disease, tumors, hypertension, metabolic disorders (dyslipidemia, diabetes mellitus, insulin resistance and hepatic steatosis), hypercoagulability and vascular disease including coronary disease.

Antiretroviral treatment decreases virus replication that reduces the risk of cardiovascular disease, but also causes variable toxicity like: lipid abnormalities, insulin resistance, inflammation, platelet dysfunction and vascular injury.

The balance between the risks and benefits of each and the knowledge of the pathophysiological mechanisms involved, will guide appropriate therapy.

In the following decades the risk of cardiovascular disease associated with HIV will become even more prevalent. In this context prevention of modifiable risk factors should be strengthened and specific prevention strategies should be made for HIV, that should include besides HAART, the adjuvant treatment to attack inflammation and procoagulant factors to reduce premature cardiovascular risk.

Keywords: Cardiovascular disease. HIV / AIDS. HIV Epidemiology. Antiretroviral therapy.

Se estima que en todo el mundo viven aproximadamente 34 millones de personas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH / HIV). Esta pandemia se ha propagado a todos los continentes y países representando la infección más importante en la historia de la humanidad. EL 90% de los afectados se distribuye en países en vías de desarrollo[1]

Si bien las cifras de aparición de nuevos casos son estables, o incluso han disminuido en varios países por las medidas de prevención y la educación, la población con HIV es cada vez mayor debido al aumento de la sobrevida. La aparición de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha logrado una dramática reducción en la morbimortalidad de estos pacientes. Este cambio epidemiológico modifica el espectro de patologías que afectan esta población, con aparición de enfermedades crónicas que antes no se manifestaban por el pronóstico fatal a corto plazo[2].

En los pacientes infectados por el HIV el compromiso cardiovascular está mediado por los factores de riesgo tradicionales sumados a los efectos del virus y a la terapia antirretroviral[3].

Para evaluar la interrelación entre HIV y patología cardiovascular debemos analizar: los efectos del virus sobre el aparato cardiovascular, la toxicidad de la terapia antirretroviral y la respuesta del huésped.

EPIDEMIOLOGÍA ACTUAL DE LA INFECCIÓN POR HIV

En el mundo

La ONUSIDA estimó a fines del 2010 que aproximadamente 34 millones de personas vivían con el HIV en todo el mundo, un 17% más que en 2001. Esto es debido al aumento de la sobrevida por el acceso a terapia antiretroviral avanzada, más que al aumento de nuevas infecciones. Aproximadamente la mitad son mujeres.

África subsahariana, una región que representa solo el 12% de la población mundial, sigue siendo la región más afectada, constituyendo el 68% de todas las infecciones por HIV del mundo.

En América Latina

Las epidemias del HIV en América Latina se mantienen estables. Hubo un descenso constante en las nuevas infecciones por el HIV anuales desde 1996 y se estabilizaron en los primeros años del nuevo milenio hasta la actualidad, donde suman aproximadamente 100.000 por año.

El número total de personas que viven con el HIV en esta región sigue en crecimiento[1].

En la Argentina

Actualmente Argentina presenta una epidemia concentrada, lo que significa que la prevalencia de HIV en la población general es menor al 1%, y que existen algunos grupos en los que es igual o mayor al 5%, como ser travestis-transexuales (34%), homosexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (12%), usuarios de drogas (7%) y trabajadores/as sexuales (5%).

La cantidad de personas infectadas se estima en alrededor de 120.000. pero solo la mitad conoce su condición. La epidemia sigue concentrada en las grandes zonas urbanas, especialmente en el área central del país.

En el nivel nacional, la razón hombre/mujer se mantiene estable desde hace varios años en alrededor de 1.6 hombres por cada mujer diagnosticada con HIV. Respecto a la edad de diagnóstico, en el 2008 la mediana de edad de infección por HIV fue de 35 años en varones y 31 años en mujeres[4].

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y VIH

A mediados de los años 90 comenzaron a reportarse casos de infarto de miocardio en pacientes jóvenes infectados con HIV. El tratamiento exitoso de la enfermedad ha aumentado la prevalencia de varias enfermedades crónicas, entre ellas la cardiovascular. Entre 9% y 20% de los pacientes con HIV en los países desarrollados tienen moderado a alto riesgo de infarto de miocardio (IAM) a 10 años. Múltiples factores contribuyen a aumentar el riesgo, pero el más importante es la mayor edad de la población. En el mundo desarrollado más del 25% de los pacientes con HIV tienen más de 50 años.

A medida que aumenta la edad de los pacientes con HIV aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular

En los pacientes ancianos con HIV el riesgo de enfermedad cardiovascular es mayor que en la población general de igual edad. Esto se asocia con la interacción entre los factores de riesgo tradicionales, más prevalentes en estos pacientes añosos, los factores genéticos, la historia familiar, los efectos del TARGA (terapia antirretroviral de gran actividad) y el mismo virus.

La frecuencia de infarto de miocardio ha sido reportada en 11.13 por 100 personas por año en pacientes HIV, en comparación con 3.5 por 1000 personas por año en la población general.

En el estudio Data Collection on Adverse Effect of Anti-HIV Drugs (DAD) la frecuencia de IAM aumentaba de 0.27 por 1000 personas por año entre los 25 y 30 años a 16.99 por 1000 personas por año en mayores de 70 años. Se ha propuesto que los cambios inmunológicos en los pacientes HIV son similares a los que se producen con la edad (disminución de CD4), sugiriendo que el virus provoca un envejecimiento prematuro del sistema inmune conocido como inmunosenescencia.

La edad es uno de los factores de riesgo más importantes en pacientes con o sin HIV, con un aumento del riesgo de infarto de miocardio de 6-9% por año de edad. Los factores de riesgo modificables (tabaquismo, hiperglucemia, dislipemia) son más prevalentes en los pacientes HIV positivos. En un estudio basado en los registros Norteamericanos se encontró que los pacientes HIV positivos tenían mayor proporción de hipertensión arterial (21.2% vs 15.9% en la población general), diabetes (11.5% vs 6.6%), tabaquismo (18.8% vs 9.5%) e hiperlipidemia (21% vs 16%).

El tabaquismo, otro de los factores de riesgo más importante, es más frecuente en los pacientes HIV, donde la prevalencia de fumadores es de 40 a 70%, dos a tres veces mayor que la población general. Comparados con los no fumadores, los tabaquistas tienen dos veces o más riesgo cardiovascular.

El abuso de cocaína también se asocia a enfermedad cardiovascular y es más frecuente en algunos subgrupos de pacientes con HIV. En Estados Unidos más de 20% de los pacientes HIV positivos, y más de 40% entre los afroamericanos, utilizan cocaína. Además el uso de cocaína se asocia con pobre adherencia al tratamiento resultando en menor control inmunológico y virológico.

La HTA ha sido reportada en más de 28% de los pacientes con HIV y va en aumento en relación a la mayor edad de esta población. En el reporte Norteamericano se observó HTA en 12-20% en menores de 40 años, y 35-41% en los mayores de 40 años. En el estudio DAD la mayor edad se asoció significativamente con HTA al igual que el índice de masa corporal y algunos tratamientos antiretrovirales.

Entre 2-14% de los pacientes con HIV presentaron DBT u otras alteraciones de la glucosa, cifras también en aumento con la mayor edad de esta población. En el estudio DAD el aumento de la edad fue significativamente predictivo de la incidencia de Diabetes Mellitus, y el tiempo de duración de la DBT se correlacionó con incremento del riesgo de enfermedad coronaria. Además estos pacientes pueden desarrollar síndrome de lipodistrofia que se correlaciona con mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa: 35% comparado con 5% en controles sanos, y con DBT: 7% comparado con 0.5% en los controles sanos.

Las alteraciones del perfil lipídico son más frecuentes en los pacientes HIV debido a múltiples factores, incluyendo la terapia antiretroviral y el mismo virus (ver luego en fisiopatología).

El HIV aumenta por si mismo la prevalencia de enfermedad cardiovascular. Múltiples estudios mostraron mayor rango de enfermedad cardiovascular en pacientes con HIV comparado con los no HIV. En el estudio Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) los pacientes asignados al grupo de tratamiento conservador (terapia intermitente guiada por el recuento de CD4) tuvo 60% de aumento de enfermedad cardiovascular en el seguimiento a 16 meses comparado con el grupo que recibió tratamiento continuo. Con estos hallazgos se propuso que la carga viral, los factores inmunológicos y la inflamación relacionadas a la discontinuación del tratamiento, contribuyen al aumento del riesgo cardiovascular.

En el sistema de datos en salud de Estados Unidos el recuento de CD4 menor a 200 fue independientemente asociado con aumento del 74% de riesgo de infarto de miocardio, aunque no se discriminó el porcentaje de fumadores. El HIV Outpatient Study (HOPS) mostró 58% de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes HIV con CD4 menor a 350 y 28% en

aquellos con CD4 entre 350 y 499 células/ul; comparados con los pacientes con CD4 mayor a 500. En contraste, en el estudio DAD no se reportó asociación entre la inmunodeficiencia y el riesgo cardiovascular. En el estudio Aquitaine se observó una relación entre los CD4 y los eventos cardiovasculares. En Data from Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe (CASCADE) se sugiere una mayor asociación entre el ARN viral y la muerte por eventos cardiovasculares que el número de CD4.

Finalmente, con la mayor sobrevida de los pacientes con HIV los eventos cardiovasculares están en aumento y se producen por complejas interrelaciones entre los factores de riesgo tradicionales, el virus, la inflamación y el tratamiento. La evaluación y prevención de la enfermedad cardiovascular se ha tornado de suma importancia y debe efectuarse de manera individual y rutinaria[5].

FISIOPATOLOGÍA DEL COMPROMISO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES VIH / HIV

Tanto la infección por el HIV como la terapia antirretroviral pueden afectar el sistema cardiovascular. Existen varios mecanismos implicados en la enfermedad cardíaca relacionada con el virus: toxicidad directa por el virus, infecciones oportunistas, respuesta inmune a la infección viral, cardiotoxicidad por drogas, deficiencias nutricionales, inmunosupresión prolongada.

Las células de la corteza cerebral y cardíacas pueden actuar como reservorio del virus por extensos períodos, aún luego del tratamiento antirretroviral, induciendo una liberación crónica de citoquinas citotóxicas (factor de necrosis tumoral α, interleuquina 1, 6, 10 y endotelina1, que causan daño progresivo del tejido produciendo miocardiopatía y encefalopatía.

El daño neuronal, especialmente la alteración del sistema nervioso autónomo, potencia el daño funcional de las células miocárdicas por aumento de la actividad adrenérgica con mayor consumo de oxigeno y la downregulation de receptores beta adrenérgicos con disminución de la contractilidad. Es por esto que los pacientes con encefalopatía tienen mayor mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva[6-8].

Las infecciones secundarias a la inmunosupresión por el HIV pueden causar daño cardíaco, como por ejemplo: miocardiopatía (toxoplasma gondii, citomegalovirus, coxsackie, Epstein barr y adenovirus), derrame pericárdico (Bacterias: Staphylococcus, Streptococcus, Proteus, Nocardia, Pseudomonas, Klebsiella, Enterococcus, Listeria, Mycobacterias: Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium intracellulare, Mycobacterium kansaii, Virus: HIV, herpes simplex 1 y 2, citomegalovirus, otros patógenos: criptococcus, toxoplasma, histoplasma).

Los anticuerpos cardiacos específicos (anticuerpo anti α miosina) han sido reportados en más del 30% de los pacientes con miocardiopatía por HIV. Estos hallazgos sugieren que la autoinmunidad es en parte responsable de la enfermedad cardíaca relacionada al virus, y que los anticuerpos podrían ser marcadores de disfunción ventricular izquierda[9].

Muchas de las alteraciones cardíacas observadas en pacientes HIV son secundarias a la terapia antiretroviral. Los análogos de la timidina (zidovudina y estavudina) y la didanosina se asocian con destrucción difusa de la ultraestructura mitocondrial y con la inhibición de la replicación del ADN mitocondrial. La acidosis láctica producida por la disfunción mitocondrial empeora la función de las células miocárdicas[10-12].

Más recientemente la introducción de HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) se asoció a lipodistrofia / lipoatrofia, hiperlipidemia, insulinoresistencia y consiguiente aumento de las complicaciones cardiovasculares. Este efecto se debe a la similitud de la región catalítica de la HIV proteasa (blanco de los inhibidores de las proteasas (IP) con dos proteínas humanas que regulan el metabolismo de los lípidos: la proteína 1 ligadora del ácido retinoico citoplasmático (CRABP-1) y la proteína relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP).

La relación entre el grado de insulino resistencia y los niveles del receptor soluble del TNF α sugiere que un estimulo inflamatorio contribuiría al desarrollo de lipodistrofia asociada al HIV.

Se ha sugerido que la lipodistrofia también puede relacionarse con el disbalance del sistema inmune que permanece aún luego del inicio de la triple terapia.

Las dosis altas y prolongadas de interferón alfa utilizadas en el sarcoma de Kaposi pueden producir disfunción miocárdica en pacientes con HIV. Debido a que no se observa el mismo efecto en pacientes sin HIV, el fármaco parecería tener una acción sinérgica con el virus[13-17].

La doxorubicina administrada para el sarcoma de Kaposi y el linfoma no hodking y el foscarnet para el citomegalovirus, pueden producir miocardiopatía dilatada dosis dependiente.

La anfotericina B, el ganciclovir, la trimetoprima-sulfametoxazol y la pentamidina pueden causar arritmias (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, torsada de puntas por prolongación del QTc, anormalidades de la conducción auriculovertricular).

La desnutrición es común en los pacientes con HIV, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad, lo que contribuye a aumentar el riego de disfunción ventricular. Se ha observado deficiencia de oligoelementos, selenio, vitamina B12, carnitina, hormona de crecimiento, hormonas tiroideas, todas asociadas al desarrollo de miocardiopatías.

TIPOS DE COMPROMISO CARDIACO EN PACIENTES CON VIH / HIV

Los pacientes con infección por el virus VIH pueden presentar una amplia variedad de manifestaciones cardiovasculares. Las más frecuentes son: pericarditis, miocarditis, miocardiopatía, enfermedad vascular pulmonar e hipertensión pulmonar, enfermedad valvular, tumores, enfermedad vascular incluyendo enfermedad coronaria[18].

Pericarditis

Es la manifestación cardíaca más frecuente en los pacientes con HIV. Por ecocardiografía se identificó derrame pericárdico en aproximadamente 20% de los pacientes con un rango de 10-40%, generalmente es leve y asintomático, aunque puede ser severo en 4% de los pacientes. El derrame pericárdico

resuelve espontáneamente en el 42% de los casos, aunque su existencia es un signo de mal pronóstico. En una serie de 195 pacientes, la mortalidad fue significativamente superior en los pacientes con derrame pleural (64% vs 7% a los 6 meses)[19].
La pericarditis y el derrame pericárdico pueden ser idiopáticos, estar relacionados con infecciones oportunistas y neoplasias, o ser parte del síndrome de fuga capilar probablemente causado por aumento de la expresión de TNFα en estadios avanzados de la enfermedad. El espectro de infecciones oportunistas que pueden causar derrame pericárdico es amplio, entre ellos la pericarditis tuberculosa es una etiología frecuente y muchas veces el diagnostico es difícil por lo que se recomienda que en los derrames pericárdicos severos donde no se puede establecer la etiología se trate con drogas antituberculostáticas[20-24].
Las neoplasias, especialmente el linfoma y sarcoma de Kaposi, también pueden causar derrame pericárdico.

Enfermedad miocárdica

Hay tres formas de presentación de enfermedad miocárdica en pacientes con HIV: miocarditis focal, usualmente un hallazgo incidental en las autopsias, evidencia ecocardiográfica de deterioro de la función ventricular, miocardiopatía clínica.
Los estudios sobre autopsias revelaron una prevalencia de enfermedad miocárdica del 9% al 52%, con una media de 33%, la mayoría asintomáticos.
En los estudios ecocardiográficos se encontró un 17.7% de miocardiopatía dilatada (MCPD). Los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo sin otras alteraciones, tuvieron una sobrevida similar a aquellos con función sistólica conservada.
Se discute si la enfermedad asociada a HIV es por infección miocárdica directa, por un proceso autoinmune inducido por infección, o por otras enfermedades oportunistas (identificadas en 10-15% de los pacientes). Si bien las células miocárdicas tienen receptores CD4 negativos, si están dañadas por otros gérmenes pueden permitir su entrada. A pesar de esto se ha identificado el virus en pacientes sin aparente enfermedad cardíaca.
Desde la introducción de TARGA (Terapia antirretroviral de gran actividad) hubo una marcada reducción, cercana al 30%, de miocarditis e infecciones oportunistas[25-27].
La miocardiopatía clínicamente significativa es menos frecuente pero se ha reportado en más del 10% de los pacientes[28,29].
Otros factores sinérgicos con el HIV en el desarrollo de disfunción miocárdica son: alcohol, cocaína, metanfetaminas, terapia antirretroviral, caquexia, deficiencia de selenio y citoquinas proinflamatorias[30-37].

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar, con o sin cor pulmonale y falla cardíaca derecha fue descripta en uno cada 200 pacientes infectados por el HIV, es un factor independiente de mortalidad. Las etiologías incluyen infecciones broncopulmonares recurrentes, arteritis pulmonar, embolias pulmonares microvasculares por trombos o drogas endovenosas, arteriopatía pulmonar plexogénica, y liberación de mediadores por el endotelio[38-43].

Enfermedad valvular

Existes tres tipos de compromiso valvular asociado al HIV: endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB), endocarditis infecciosa, prolapso de la válvula mitral.
La ETNB (marántica) consiste en vegetaciones estériles que pueden ocurrir en cualquiera de las válvulas, generalmente es un hallazgo en autopsias de pacientes con enfermedades que producen síndrome wasting y es por ello que su incidencia ha disminuido dramáticamente luego de la introducción del HAART (highly active antiretroviral therapy). Puede presentarse como una embolización sistémica pero generalmente es asintomática sin mayor daño valvular.
La mayoría de los pacientes HIV con endocarditis infecciosa son adictos al empleo de drogas por vía endovenosa en los que es mas frecuente el recuento de CD4 bajo (menor a 50 celular/ml) y alta carga viral (mayor a 100.000 copias/ml)[44,45].

Tumores

El Sarcoma de Kaposi Puede comprometer el miocardio, el pericardio, causar derrame pleural y en algunos casos taponamiento cardíaco. En la era pre HAART la incidencia era de 12%-28%[46].
El Linfoma no Hodgkin (LNH) generalmente esta diseminado, aunque puede presentarse como un linfoma cardíaco primario. Compromete al corazón en forma difusa o infiltrativa, y también puede presentarse en forma de nódulos o masas intracavitarias. El LNH cardíaco puede causar insuficiencia cardíaca, síndrome de vana cava superior, arritmias aurículo-ventriculares, bloqueo u obstrucción mecánica al flujo sanguíneo[47-49].

Hipertensión arterial

Los pacientes con HIV tienen mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial a edades más tempranas que la población general. Esto es debido a disfunción endotelial inducida por el virus, vasculitis de pequeños, medianos y grandes vasos, aterosclerosis secundaria al HAART, aneurismas de grandes vasos, alteración del flujo de las arterias renales, insulinoresistencia con aumento de la actividad simpática y la retención de sodio. La prevalencia de hipertensión arterial en pacientes con HIV se estimó del 20%-25% antes de la introducción del HAART y más del 74% en pacientes con síndrome metabólico relacionado con el HAART[50,51].

Enfermedad arterial periférica

En los pacientes infectados por HIV se vio una mayor prevalencia de enfermedad arterial periférica comparado con la población general. Los potenciales mecanismos incluyeron los factores de riesgo tradicionales (tabaquismo, diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia), sumado al impacto negativo de las medicaciones antiretrovirales en el perfil lipídico y la injuria viral directa a la pared arterial[52,53].

Hipercoagulabilidad

Los pacientes con HIV pueden presentar alteraciones de la coagulación con deficiencia de proteína S, proteína c, cofactor II de heparina, aumento de los niveles de dímero D y de fibri-

nógeno con inhibición del activador tipo I del plasminógeno conduciendo a un estado protrombótico. La trombosis venosa profunda en estos pacientes fue 10 veces mayor que en la población general[54,55].

Síndrome de QT largo

La prolongación del intervalo QT y la torsada de punta ha sido descripto en pacientes con HIV incluso en la ausencia del tratamiento con drogas antiretrovirales. Los mecanismos causales que se postulan incluyen: miocarditis, miocardiopatía subclínica y neuropatía autonómica. La pentamidina puede producir una *"torsade de pointes"* por acción directa o secundaria a hipomagnesemia. Los inhibidores de las proteasas (saquinavir) pueden causar síndrome de QT largo por bloqueo de los canales HERG[56-59].

Disfunción autonómica

Un estudio demostró que comparado con los controles, en los pacientes HIV que recibían TARV por al menos tres años presentaban un incremento de la frecuencia cardíaca en reposo y una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, indicando una disfunción parasimpática. Esto podría llevar a la prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares malignas[60].

ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES VIH / HIV

Dislipemia

Los pacientes con HIV tienden a disminuir los niveles de HDL-c y LDL-c con un aumento de los triglicéridos. El grado de viremia puede correlacionarse con el aumento de la trigliceridemia, no se conoce totalmente el mecanismo por el cual se produce este cambio en el perfil lipídico, se cree que el virus podría inhibir la salida de colesterol de los macrófagos humanos. Con el inicio del HAART se produce aumento de los niveles de triglicéridos y LDL-c con poco cambio de los niveles de HDL-c.

Los inhibidores de las proteasas (ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir y lopinavir) producen hipercolesterolemia y hipertrigliceridemia, incluso con bajas dosis de ritonavir se puede observar un aumento severo de triglicéridos. Los inhibidores de las proteasas de nueva generación (darunavir, atazanavir) parecen producir menor dislipemia.

Los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (nevirapina, efavirenz) también producen un aumento de los niveles de LDL-c y triglicéridos, pero con un aumento del HDL-c[61-64].

Los agentes análogos de los nucleósidos (tenofovir) se asociaron a un menor incremento de los niveles de colesterol total, LDL-c y triglicéridos pero sin beneficios sobre los niveles de HDL-c. La estavudina produce mayor dislipemia aunque ya no es un agente de primera línea de tratamiento.

Los antagonistas de la CCR5 (zidovudina, lamivudina) también producen dislipemia.

Los inhibidores de la integrasa (raltegravir) parecen tener pocos efectos sobre el perfil lipídico[65,66].

Lipodistrofia

Los pacientes con HIV pueden tener síndrome de lipodistrofia que se caracteriza por una pérdida de la grasa periférica y/o de los depósitos de grasa, en combinación con insulinoresistencia y hiperlipemia. El estudio Framingham evaluó el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años resultando significativamente mayor en los pacientes infectados con VIH, con evidencia de redistribución grasa.

Insulinoresistencia y diabetes

Como ya fue mencionada la TARV se asocia a mayor riego de padecer insulinoresistencia y diabetes[67]. En los pacientes HIV deben determinarse los niveles de glucosa en ayunas antes de iniciarse la terapia antirretroviral y determinarse anualmente y unas semana después de cualquier cambio en la medicación antirretroviral. Además debe consignarse en la historia clínica el peso, la severidad de la anormalidad de la distribución grasa, la medicación habitual y la historia familiar de diabetes mellitus.

La intolerancia a la glucosa y la hiperinsulinemia son considerados factores de riesgo cardiovascular en la población general, por lo cual en pacientes HIV con riesgo cardiovasculares o antecedentes familiares debería medirse la glucosa en ayunas o realizar un test de tolerancia oral a la glucosa.

ENFERMEDAD CORONARIA EN PACIENTES VIH / HIV

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica se ha vuelto una importante causa de morbimortalidad en pacientes VIH / HIV debido al accesibilidad a terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) y al aumento de la expectativa de vida[68].

Como ya mencionamos, los factores de riesgo tradicionales predicen la mayor parte del riesgo cardiovascular, sumado a factores genéticos, ambientales, el tratamiento y el propio HIV. Datos recientes revelan que la infección por el virus no tratada amplifica los mecanismos proaterogénicos por activación inmune, inflamación, coagulación y cambio en las lipoproteínas. Estos efectos pueden atenuarse en forma incompleta con la terapia antiretroviral que suprime la replicación del virus. Pero al mismo tiempo el uso de antiretrovirales tiene una toxicidad variable que puede aumentar el riesgo cardiovascular. La clave podría ser la prevención de los factores de riesgo y efectuar tratamiento precoz de la enfermedad coronaria[69].

Factores de riesgo tradicionales

En el estudio DAD demostró que, al igual que en la población general, los factores de riesgo asociados a mayor incidencia de infarto de miocardio en pacientes con HIV fueron la edad, tabaquismo, enfermedad cardiovascular previa, sexo masculino, diabetes, altos niveles de colesterol total y triglicéridos, pero no la historia de enfermedad coronaria[70].

Factores de riesgo asociados a HIV

Los estudios sugieren que el HIV por sí mismo es un factor de riesgo para enfermedad coronaria. El estudio FRAM mostró que la infección por HIV se asociaba a un significativo engrosamiento de la íntima carotídea[71], en el SMART trial se ob-

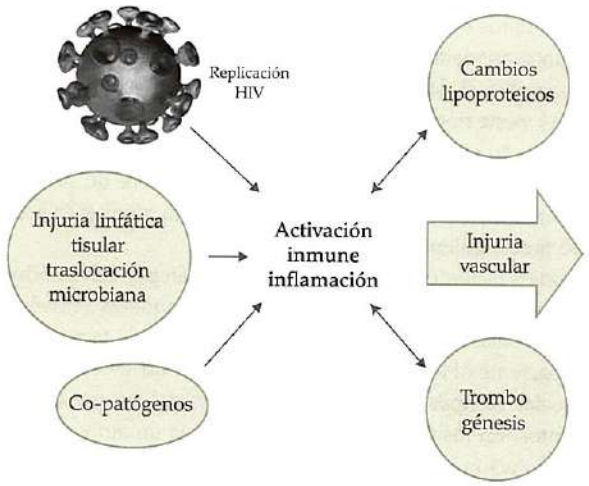


FIGURA 1.
Factores pro-aterogénicos relacionados con la infección por HIV no tratada.

El virus se replica y activa los linfocitos y monocitos que liberan citoquinas inflamatorias y producen disfunción vascular precoz. La respuesta inmune persiste incluso cuando la carga viral se vuelve indetectable, provocando daño permanente de la mucosa del tejido linfático con aumento de la translocación bacteriana y presencia de co-patógenos (Ej:CMV).Posteriormente, la coagulación y la actividad trombótica contribuyen a la ateroesclerosis acelerada a través del daño celular, la up-regulation del factor tisular y la activación plaquetaria, entre otros mecanismos. Los cambios pro-aterogénicos en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas también son consecuencia de la infección por HIV y la inflamación crónica. Algunos de estos mecanismos son atenuados, aunque en forma incompleta, con la terapia antiretroviral y la supresión de la replicación del virus.

servó aumento de los niveles de dímero D e interleuquina-6 asociados a la viremia por HIV.

Este estado proinflamatorio y protrombótico aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares[72,73].

Otros estudios demostraron la asociación independiente entre bajos recuentos de linfocitos CD4 y el aumento de lesiones carotídeas.

Los mecanismos de daño vascular asociados a la infección por HIV son: disfunción endotelial, alteraciones lipídicas, activación de células endoteliales por proteínas virales, desregulación del sistema inflamatorio citoquina-quemoquina, infección directa del endotelio o de las células del músculo liso vascular por el HIV, aumento de la formación del ateroma por los macrófagos activados, estado de hipercoagulabilidad.

En **Figura 1**, los factores pro-aterogénicos relacionados con la infección por HIV no tratada.

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial provoca lesión tisular, inflamación y remodelación acelerando el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Los marcadores de disfunción endotelial (proteína quiotrayente de monocitos, p-selectina, moléculas de adhesión de células vasculares, factor de von willebrand) disminuyen con el tratamiento antiretroviral y aumentan en pacientes no tratados, sugiriendo que la infección crónica por HIV mas que el tratamiento farmacológico es la que induce la alteración de los marcadores de disfunción endotelial. Los datos de un estudio ramdomizado demostraron la mejoría del flujo mediante la dilatación de la arteria braquial (ACTG) luego de 24 semanas de tratamiento; otro estudio midió la elasticidad de pequeñas y grandes arterias a través de la onda del pulso radial mostrando significativamente menor elasticidad en pacientes HIV comparado con pacientes no HIV[74].

Alteraciones lipídicas

La infección por el HIV tiene un impacto profundo en el perfil lipídico. Se observa hipertrigliceridemia en asociación con HDL y LDL bajos. Los factores que contribuyen son los aumentos en los niveles de apolipoproteína E, aumento de la síntesis hepática de VLDL, disminución de clearance de triglicéridos, efectos directos de la infección viral, reactantes de fase aguda y citoquinas circulantes incluyendo interferón α.

Las interleuquinas producen una disminución de la actividad de la lipasa disminuyendo el clearance de triglicéridos produciendo un aumento de sus niveles en sangre. También se han descripto cambios proaterogénicos en las LDL incluyendo el aumento de las LDL pequeñas y densas, aunque se discute si esto es debido al virus o a la terapia antiretroviral.

La alteración primaria en las lipoproteínas en los HIV no tratados es una disminución de las HDL como fue observado en el estudio MACS (men AIDS cohort study). En ese grupo de pacientes el HDL disminuía luego de la seroconversión, y luego del inicio del tratamiento continuaba bajo (aproximadamente 10mg/dl por debajo de los niveles pre infección) mientras que el colesterol total excedía los niveles pre infección. En el estudio SMART tanto los triglicéridos como el LDL disminuían luego de suspender la terapia antiretroviral, pero la disminución del HDL es tan marcada que el índice TG/HDL se incrementaba. Entonces, tanto en pacientes tratados como en no tratados el HIV altera el índice colesterol total/HDL, uno de los mejores índices lipoprotéicos que predice el riesgo de eventos cardiovasculares.

La respuesta de fase aguda produce cambios en la estructura y la función del HDL incluyendo la disminución de los niveles de HDL y de la apoproteína A1 asociada a HDL, alteración del eflujo de colesterol de los macrófagos y menor habilidad para inhibir la oxidación de LDL. Además la proteína HIV-nef bloquea el transportador de colesterol ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) produciendo acumulación de lípidos en los macrófagos. En estadios posteriores el HIV produce un up-regulation de las proteínas trasportadoras de esteres de colesterol, lo que facilita el pasaje de HDL a lipoproteínas aterogénicas. Por lo tanto, tanto la inflamación crónica como la infección por HIV se asocian a cambios proaterogénicos de la función y la estructura del HDL[75-83].

Injuria vascular y progresión de la aterosclerosis

La replicación de virus del HIV puede activar la superficie endotelial en forma directa y/o por up regulation de citoquinas proinflamatorias. Los biomarcadores de activación endotelial están elevados en pacientes HIV comparados con controles no infectados.

Al suspendes los antiretrovirales las moléculas solubles de adhesión de las células vasculares (sVCAM-1) aumentan y se correlacionan con el incremento de la replicación viral. Los niveles de VCAM-1 y del factor de von willebrand han disminuido con el tratamiento produciendo una disminución de la activación de la superficie endotelial.

Los pacientes sin tratamiento o con RNA viral detectable presentan disfunción endotelial (medido a través de la dilatación de la arteria braquial mediada por flujo) que mejora luego de 6 meses de tratamiento asociado a disminución de los niveles de RNA viral. Sin embargo en los pacientes que llevan más de 5 años de tratamiento la alteración de la dilatación de la arteria braquial mediada por flujo se asoció a la exposición de los inhibidores de la proteasa y la alteración de las lipoproteínas y la glucosa. Esto muestra la complejidad de la competencia de los riesgos de la replicación versus la TARV. El engrosamiento del espesor intima media de la arteria carótida ha sido asociada tanto a inflamación vascular (niveles de sVCAM-1) como a la duración de la terapia antiretroviral.

En el estudio FRAM, el mayor estudio poblacional a la fecha que compara pacientes HIV con no HIV, la infección por el virus fue asociada en forma independiente con un mayor espesor intima media carotideo (EIMC) en un grado similar a la diabetes o al tabaquismo; la duración del uso de tenofovir se asoció con menor espesor intima media carotideo.

Finalmente los pacientes HIV con carga viral indetectable siguieron teniendo un mayor espesor intima media carotídeo comparado con controles no infectados.

Todo esto sugiere que la supresión completa de los niveles de RNA viral no revierte completamente la aterosclerosis acelerada de esta población[84-96].

Estado protrombótico

Como fuera mencionado, la infección por HIV produce un estado procoagulante que puede ser responsable de distintas manifestaciones por enfermedad cardiovascular subyacente.

El dímero D, fibrinógeno y otros marcadores de coagulación (factor VIII y factor de von willebrand) son predictores de enfermedad cardiovascular y mortalidad en la población general. La actividad procoagulante podría ser por la replicación del virus y la activación inmune, pero también por otros mecanismos aun no bien descriptos. En el estudio SMART se observó que los niveles altos de dímero D estaban fuertemente asociados con el riesgo de mortalidad por cualquier causa, y esta relación era mayor en pacientes HIV comparados con individuos no infectados (MESA).

En el estudio FRAM (Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection) mostró que los niveles altos de fibrinógeno basales en pacientes HIV fue un factor de riesgo independiente de aumento de mortalidad.

Otros datos epidemiológicos sugieren que el estado procoagulante asociado a la infección con el virus incrementa el riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares a corto plazo, y este riego no esta completamente atenuado por el uso de antiretrovirales.

Como en el caso de la inflamación se requiere de un tratamiento adicional a los antirretrovirales para atenuar la actividad procoagulante.

Estudios recientes sugieren que la infección por HIV modularía la actividad de la coagulación y de las plaquetas a través del factor tisular. Se observaron niveles elevados de factor tisular en pacientes HIV cuatro meses previos a un evento cardiovascular comparado con pacientes HIV que no presentaron eventos. En los pacientes con HIV existiría un aumento de la translocación microbiana a través de la barrera intestinal debido al daño permanente del tejido linfático de la mucosa. Esto contribuye a la activación inmune crónica de estos pacientes. Estos datos avalan la hipótesis que la replicación del HIV y la activación inmune producen coagulación y fibrinólisis en parte por up-regulation de la vía del factor tisular.

Además en los pacientes con HIV las plaquetas se activan en los sitios de infección o injuria e interactúan con monocitos, linfocitos y células endoteliales. En los pacientes no tratados la trombocitopenia es una clásica alteración hematológica que empeora con la progresión de la enfermedad. Los pacientes con trombocitopenia que iniciaron TARV (terapia antirretroviral) y disminuyeron la carga viral presentaron mejoría de la plaquetopenia.

El VIH / HIV esta altamente asociado con el recuento de plaquetas en sangre que parecería facilitar el clearance y/o la diseminación del virus. La activación crónica de las plaquetas promueve la aterogénesis interactuando con la superficie endotelial lo que aumenta los eventos aterotrombóticos agudos como el infarto de miocardio. Se ha demostrado que en los pacientes HIV en comparación con los no infectados existe mayor activación plaquetaria, liberación de quemoquina y mayor reactividad a epinefrina. Incluso en los pacientes tratados con carga viral indetectable y recuento plaquetario normal, los niveles de macropartículas plaquetarias (fragmentos de membrana celular liberados en la activación) fueron 80% mayores que en personas no infectadas.

Se requieren estudios adicionales para valorar el beneficio de las drogas antiplaquetarias en pacientes HIV donde podrían ser ampliamente beneficiosas como estrategia de prevención de la enfermedad cardiovascular[97-108].

Inflamación

La inflamación es otro mecanismo de riesgo para enfermedad cardiovascular asociada a HIV. La elevación de los niveles de proteína c reactiva (predictor de riesgo cardiovascular en la población general), predice la progresión y la mortalidad por HIV. La infección no controlada se asocia con elevación de los marcadores de inflamación que disminuyen aunque no se normalizan con el tratamiento. Se observó un aumento de más de cuatro veces de padecer IAM en lo pacientes HIV con PCR elevada.

La disfunción inmune, activación de linfocitos y la inflamación son signos de infección subtratada con progresión de la enfermedad. Existe una importante asociación entre la inflamación y la patogénesis de la enfermedad cardiovascular. La elevación de los niveles de PCR (un reactante de fase aguda) y de la interleuquina 6, una citoquina liberada por monocitos y linfocitos que estimula la liberación de PCR por los hepatocitos, son dos predictores independientes de eventos cardiovasculares en la población general. Los dos se encuentran elevados en los pacientes infectados por HIV.

Los mecanismos causantes de la inflamación crónica y la liberación de citoquinas son complejos pudiendo ser resultado, en parte de la replicación viral (aun con bajos niveles intra tratamiento), a la activación y desregulación de leucocitos y/o al daño del sistema linfático gastrointestinal y ruptura de la barrera mucosa con el aumento de la translocación bacteriana.

A pesar del tratamiento efectivo la activación de la respuesta inmune crónica persiste en los pacientes con HIV. La contribución de los co-patogenos también puede acelerar la aterosclerosis en pacientes con HIV.

Estos datos sugieren que la supresión de la replicación viral por debajo de los niveles detectables no atenúa completamente la activación crónica del sistema inmune del huésped, por lo que se debería estudiar tratamientos antinflamatorios para la prevención de la enfermedad cardiovascular en esta población[109-114].

Injuria viral directa

Las proteínas asociadas al HIV (gp120 y Tat) son tóxicas para las células cardíacas y vasculares. El tono del músculo liso vascular se reduce en la primer semana después de la infección sugiriendo que la disfunción vascular precede el desarrollo de una inmunodeficiencia significativa, este efecto parece estar mediado por la desregulación del óxido nítrico endotelial y por la vasodilatación inducida por prostaciclinas[115-118].

El curso de la enfermedad vascular puede acelerarse en pacientes con infección por HIV por la aterogénesis estimulada por monocitos-macrófagos. La inflamación vascular puede ser multifactorial y deberse a la inducción inmunológica por el HIV y a la exposición a una variedad de xenoantígenos (HIV-1, agentes infecciosos - CMV - y drogas)[119]. Los pacientes HIV sin tratamiento antiretroviral tienen disfunción endotelial que mejora con la terapia pero que no retorna a la normalidad en el corto plazo.

La inflamación sistémica asociada al virus es un factor que contribuye a la disfunción endotelial.

Factores relacionados a la terapia antirretroviral

Con la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) la incidencia global de SIDA o la muerte relacionada con la infección por el HIV ha disminuido considerablemente.

Hay una mayor prevalencia de redistribución de la grasa, lipoatrófia, acumulación de grasa, o una combinación de las anteriores entre los pacientes bajo tratamiento antiretroviral. Además de los cambios en la distribución de la grasa, otras anormalidades metabólicas observadas en pacientes bajo tratamiento antirretroviral incluyen: dislipidemia, diabetes mellitus, resistencia a la insulina y esteatosis hepática[120].

A pesar de estos efectos adversos la discontinuación de la TARV, como fuera mencionado, lleva a un aumento de los biomarcadores asociados a activación endotelial (molecula-1soluble de adhesión de células vasculares y p-selectina), inflamación sistémica (ligando 3 de quemoquina, PCR, IL-6) y activación de la cascada de coagulación (dímero D)[121].

Los mecanismos mediante los cuales la terapia antirretroviral (TARV) puede afectar la vasculatura son: disfunción endotelial, aumento de la permeabilidad endotelial, aumento del estrés oxidativo, aumento de células mononucleares de adhesión, Insulinoresistencia, acumulación de lípidos en la pared vascular, persistencia de la activación inmune e inflamatoria, alteración de la respuesta a la injuria vascular, lipodistrofia asociada a la TARV que lleva a desorden metabólico, inflamación sistémica y reducción de la adiponectina circulante.

Los modelos experimentales sugieren distintos mecanismos por los cuales los inhibidores de las proteasas (IP) inducen disfunción endotelial: parecen estar mediados por una disminución de la producción o liberación de óxido nítrico, por disminución de la expresión de la óxido nítrico sintetasa endote-

FIGURA 2.
Efectos de la terapia antirretroviral sobre el riesgo cardiovascular.

La terapia antirretroviral tiene efectos tanto positivos como negativos sobre el riesgo cardiovascular. En la infección por HIV se produce progresión de la ateroesclerosis. El tratamiento produce supresión de la replicación viral reduciendo el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero también se asocia con toxicidad variable que también puede incrementar ese riesgo. La toxicidad de la terapia antiretroviral es específica de cada droga, y puede incluir alteraciones lipídicas, insulinoresistencia, inflamación, disfunción plaquetaria e injuria vascular. Por lo tanto, el tratamiento antiretroviral puede aumentar o disminuir el riesgo cardiovascular en comparación con pacientes no tratados. En este contexto es fundamental evaluar los factores de riesgo tradicionales y efectuar estrategias de prevención.

TABLA 1.
Impacto de las intervenciones metabólicas y del cambio de antirretroviral.

Medida	Cambios antropométricos		Cambios metabólicos			Comentarios
	Lipoatrofia	> Grasa central	Hiperlipemia	HDL bajo	Insulino resistencia	
CAMBIO DE ANTIRRETROVIRAL						
Suspender tNRTI (stavudina, zidovudina), cambiar a abacavir	Mejoría	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto	4% hipersensibilidad, riesgo de falla tto (menor con swich a abacavir)
Suspender - proteasas, cambiar a NNRTI (efavirenz, nevirapina)	Sin efecto	Posible mejoría	Mejoría	Sin efecto	Posible mejoría si no hay lipoatrofia	Riesgo de falla tto
Suspender - proteasas, cambiar a atazanavir o saquinavir	Desconocido	Desconocido	Mejoría	Sin efecto	Mejoría o sin efecto	Diferentes - proteasas con distinto riesgo de lipodistrofia
INTERVENCIONES METABÓLICAS						
Estilo de vida (dieta y ejercicio)	Desconocido	Mejoría con ejercicio	Posible mejoría	Sin efecto	Mejoría	No cambiar alimentos necesarios para absorción de antiretrovirales, ejercicio reduce TA
Fibratos	Sin efecto	Sin efecto	Disminución de TG 20-25% (posiblemente mayor descenso con fenofibrato)	Mejoría	Sin efecto	Mínimo efecto en CT y LDL, posible mejoría en tamaño de partículas de LDL. Menos efectiva que en adultos sin VIH
Estatinas	Sin efecto	Sin efecto	Disminución de CT y LDL aprox. 25%	Mejoría	Sin efecto	De preferencia pravastatina o fluvastatina (menor interacción con citocromo P450 y antiretrovirales). Menor efecto que en adultos sin VIH
Metformina	Posible empeoramiento, perdida de peso	Mejoría	Posible mejoría en hipertrigliceridemia	Sin efecto	Mejoría	También disminuye el inhibidor del activador del plasminógeno 1 y la TA, riesgo de acidosis láctica
Tiazolidinedionas	Sin efecto sobre lipodistrofia sola, beneficio potencial en lipoatrofia + insulino resistencia	Sin efecto	Aumento de TG y LDL	Sin efecto	Mejoría	Aumento de los niveles de adiponectina plasmática y reducción de grasa hepática, posible disminución de TA, sin mejoría significativa en reactividad endotelial arterial
Hormona de crecimiento (4-6 mg/día)	Posible empeoramiento a dosis mayores	Mejoría	Sin efecto sobre TG, mejoría en CT y LDL	Posible mejoría	Empeoramiento inicial	Riesgo de retención de líquido y artralgias. Se requiere terapia prolongada para efecto sobre la grasa intraabdominal
Hormona de crecimiento relacionada	Posible mejoría	Mejoría	Posible mejoría	Sin efecto	Sin efecto	Utilizar dosis fisiológicas

lial y aumento de las especies reactivas al oxígeno, condición que podría mejorarse con agentes antioxidantes[122-136].

La terapia antirretroviral tiene efectos tanto positivos como negativos sobre el riesgo cardiovascular (**Figura 2**).

En la **Tabla 1** se señala el impacto de las intervenciones metabólicas y del cambio de antirretroviral.

CONCLUSIONES

La enfermedad cardiovascular asociada a VIH / HIV es causada por una compleja trama donde interaccionan factores asociados al virus, al huésped y a la terapia antirretroviral. El balance entre los riesgos y beneficios de cada uno y el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados, orientarán la terapéutica adecuada.

En las décadas siguientes el riego de enfermedad cardiovascular asociada al HIV será aun más prevalente. En este contexto deben reforzarse las medidas de prevención de los factores de riesgo modificables, por ejemplo dejar de fumar, enfatizándose en la practica clínica. También estrategias de prevención específica para el HIV, que incluya además del TARGA el tratamiento adyuvante que ataque la inflamación y los factores procoagulantes para disminuir el riesgo cardiovascular prematuro. Los tratamientos empleados para la prevención cardiovascular en la población general podrían tener utilidad en los pacientes HIV, especialmente los agentes vasoprotectores y aquellos con actividad antinflamatoria y antiplaquetaria (inhibidores de la enzima convertidora, bloqueantes de los receptores de angiotensina, estatinas y aspirina). Éstos podrían ser beneficiosos para los pacientes en tratamiento antirretroviral con carga viral indetectable, pero que persisten con aumento del riesgo cardiovascular por inflamación crónica y trombogénesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Informe **2011** de ONUSIDA para el día mundial del SIDA.
2. Morano Amado LE, Solla Ruiz I. Enfermedad cardiovascular e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana- Revista Panamericana de Infectología **2007**; 9 (3): 39-49.
3. Carpentier A, Patterson B, Uffelman K, et al. Mechanism of highly Active antiretroviral therapy induced hyperlipidemia in HIV infected Indivicduals. Atherosclerosis **2005**; 178 (1): 165-172.
4. Informe nacional sobre los progresos realizados en la aplicación del ungass - argentina enero de 2008 – diciembre de **2009**.
5. Kathy P, Signe W. HIV infection, aging and cardiovascular disease:epidemiology and prevention. Sexual Health **2011**; 8. 465-473.
6. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. J R Soc Med **2001**, 94: 384-390.
7. Barbaro G, Fisher SD, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. Lancet Infect Dis **2001**; 1: 115-124.
8. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, et al. The intensity of myocardial expression of inducible nitric oxide synthase influences the clinical course of human immunodeficiency virusassociated cardiomyopathy. Circulation **1999**, 100: 633-639.
9. Currie PF, Goldman JH, Caforio AL, et al. Cardiac autoimmunity in HIV related heart muscle disease. Heart **1998**; 79: 599-604.
10. Lewis W, Grupp IL, Grupp G, et al. Cardiac dysfunction in the HIV-1 transgenic mouse treated with zidovudine. Lab Invest **2000**; 80: 187-197.
11. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, et al. Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants. N Engl J Med **2000**; 343: 759-766.
12. Domanski MJ, Sloas MM, Follman DA, et al. Effect of zidovudine and didanosine treatment on heart function in children infected with human immunodeficiency virus. Pediatrics **1995**, 127: 137-146.
13. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, et al. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. Lancet **1998**, 351: 1881-1883.
14. Depairon M, Chessex S, Sudre P, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals: focus on protease inhibitor therapy. AIDS **2001**, 15: 329-334.
15. Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidemia in HIV disease. Curr Opin Lipidol **2001**, 12: 313-319.
16. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. J Biol Chem **2000**. 275: 20251-20254.
17. Mynarcik DC, McNurlan MA, Steigbigel RT, et al. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. J Acquir Immune Defic Syndr **2000**. 25: 312-321.
18. Cheitlin M. Cardiac involvement in HIV-infected patients. Disponoble en: http://www.uptodate.com/contents/cardiac-involvement-in-hiv-infected-patients
19. Heidenreich PA, Eisenberg MJ, Kee LL, et al. Pericardial effusion in AIDS. Incidence and survival. Circulation **1995**; 92 (11): 3229-3234.
20. Estok L, Wallach F. Cardiac tamponade in a patient with AIDS: a review of pericardial disease in patients with HIV infection. Mt Sinai J Med **1998**; 65 (1): 33-39.
21. Eisenberg MJ, Gordon AS, Schiller NB. HIV-associated pericardial effusions. Chest **1992**; 102 (3): 956-958.
22. Chen Y, Brennessel D, Walters J, et al. Human immunodeficiency virus-associated pericardial effusion: report of 40 cases and review of the literature. Am Heart J **1999**; 137 (3): 516-521.
23. Syed FF, Mayosi BM. A modern approach to tuberculous pericarditis. Prog Cardiovasc Dis **2007**; 50 (3): 218-236.
24. Maisch B, Seferović PM, Ristić AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. Eur Heart J **2004**; 25 (7): 587-610.
25. Anderson DW, Virmani R, Reilly JM, et al. Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. J Am Coll Cardiol **1988**; 11 (4): 792-799.
26. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, et al. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical-pathological study. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS Investigators. AIDS Res Hum Retroviruses **1998**; 14 (12):1071-1077.
27. Barbaro G. Reviewing the cardiovascular complications of HIV infection after the introduction of highly active antiretroviral therapy. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord **2005**; 5 (4): 337-343
28. Cardoso JS, Moura B, Martins L, et al. Left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. Int J Cardiol **1998**; 63 (1): 37-45.
29. Schuster I, Thöni GJ, Edérhy S, et al. Subclinical cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus-infected men receiving antiretroviral therapy. Am J Cardiol **2008**; 101 (8): 1213-1217.
30. Sepúlveda RT, Jiang S, Beischel J, et al. Cocaine injection and coxsackievirus B3 infection increase heart disease during murine AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr **2000**; 25 Suppl 1: S19-26.
31. Liang H, Wang X, Chen H, et al. Methamphetamine enhances HIV infection of macrophages. Am J Pathol **2008**; 172 (6): 1617-1624.
32. Schocken DD, Holloway JD, Powers PS. Weight loss and the heart. Effects of anorexia nervosa and starvation. Arch Intern Med **1989**; 149 (4): 877-881.
33. Hurwitz BE, Klaus JR, Llabre MM, et al. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 viral load with selenium supplementation: a randomized controlled trial. Arch Intern Med **2007**; 167 (2): 148-154.
34. Wharton JM, Demopulos PA, Goldschlager N. Torsade de pointes during administration of pentamidine isethionate. Am J Med **1987**; 83 (3): 571-576.
35. Lähdevirta J, Maury CP, Teppo AM, et al. Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med **1988**; 85 (3): 289-291.
36. Monsuez JJ, Escaut L, Teicher E, et al. Cytokines in HIV-associated cardiomyopathy. Int J Cardiol **2007**; 120 (2): 150-157.
37. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, et al. Intensity of myocardial expression of inducible nitric oxide synthase influences the clinical course of human

immunodeficiency virus-associated cardiomyopathy. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS (GISCA). Circulation **1999**; 100 (9): 933-939.
38. Pellicelli A, Barbaro G, Palmieri F, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV disease: a systematic review. Angiology **2001**, 52: 31-41.
39. Seoane L, Shellito J, Welsh D, de Boisblanc BP. Pulmonary hypertension associated with HIV infection. South Med J **2001**, 94: 635-639.
40. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. Am J Respir Crit Care Med **2008**; **177 (1)**: 108-113.
41. Reinsch, N, Buhr, C, Krings, P, et al. Effect of gender and highly active antiretroviral therapy on HIV-related pulmonary arterial hypertension: results of the HIV-HEART Study. HIV Med **2008**; 9 (7): 550-556.
42. Pellicelli AM, Palmieri F, Cicalini S, et al. Pathogenesis of HIV-related pulmonary hypertension. Ann N Y Acad Sci **2001**; 946: 82-94.
43. Limsukon A, Saeed AI, Ramasamy V, et al. HIV-related pulmonary hypertension. Mt Sinai J Med **2006**; 73 (7): 1037-1044.
44. Cicalini S, Forcina G, De Rosa FG. Infective endocarditis in patients with human immunodeficiency virus infection. J Infect **2001**; 42 (4): 267-271.
45. Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, et al. Incidence of, risk factors for, clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. J Acquir Immune Defic Syndr **2006**; 43 84): 426-432.
46. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, et al. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical pathological study. AIDS Res Hum Retroviruses **1998**; 14: 1071-1077.
47. Chyu KY, Birnbaum Y, Naqvi T, et al. Echocardiographic detection of Kaposi's sarcoma causing cardiac tamponade in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Cardiol **1998**; 21 (2): 131-133.
48. Constantino A, West TE, Gupta M, Loghmanee F. Primary cardiac lymphoma in a patient with acquired immune deficiency syndrome. Cancer **1987**; 60 (11): 2801-2805.
49. Little RF, Gutierrez M, Jaffe ES, et al. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: incidence, presentation, and prognosis. JAMA **2001**; 285 (14): 1880-1885.
50. Johnson RM, Little JR, Storch GA. Kawasaki-like syndromes associated with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis. **2001**; 32: 1628-1634.
51. Sattler FR, Qian D, Louie S, et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. AIDS **2001**;15: 2001-2010.
52. Periard D, Cavassini M, Taffé P, et al. High prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected persons. Clin Infect Dis **2008**; 46 (5): 761-767.
53. Bernal E, Masiá M, Padilla S, et al. Low prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected patients with multiple cardiovascular risk factors. J Acquir Immune Defic Syndr **2008**; 47 (1): 126-127.
54. Witz M, Lehmann J, Korzets Z. Acute brachial artery thrombosis as the initial manifestation of human immunodeficiency virus infection. Am J Hematol **2000**; 64: 137-139.
55. Hadigan C, Meigs JB, Rabe J, et al. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab **2001**; 86: 939-943.
56. Kocheril AG, Bokhari SA, Batsford WP, et al. Long QTc and torsades de pointes in human immunodeficiency virus disease. Pacing Clin Electrophysiol **1997**; 20 (11): 2810-2816.
57. Villa A, Foresti V, Confalonieri F. Autonomic neuropathy and prolongation of QT interval in human immunodeficiency virus infection. Clin Auton Res **1995**; 5 (1): 48-52
58. Eisenhauer MD, Eliasson AH, Taylor AJ, et al. Incidence of cardiac arrhythmias during intravenous pentamidine therapy in HIV-infected patients. Chest **1994**; 105 (2): 389-395.
59. Anson BD, Weaver JG, Ackerman MJ, et al. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. Lancet **2005**; 365 (9460): 682-686.
60. Lebech AM, Kristoffersen US, Mehlsen J, et al. Autonomic dysfunction in HIV patients on antiretroviral therapy: studies of heart rate variability. Clin Physiol Funct Imaging **2007**; 27 86): 363-367.
61. Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK, et al. Circulating interferon-alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med **1991**; 90 82):154-162.
62. Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, et al. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. Am J Med 1993; 94 85): 515-519.
63. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, et al. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. J Clin Endocrinol Metab **1992**; 74 (5): 1045-1052.
64. Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. JAMA **2003**; 289 (22): 2978-2982.
65. Boyle BA; Elion R; Cohen CJ; et al. Advances in HIV Therapeutics: News From the 4th International AIDS Society Conference. AIDS Reader **2007**; 17: 484-490.
66. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. J Acquir Immune Defic Syndr **2007**; 46 (2):125-133.
67. Steven Grinspoon S, Carr, A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. N Engl J Med 2005; 352: 48-62.
68. Barbaro G, Barbarini G. Human immunodeficiency virus & cardiovascular risk. Indian J Med Res. **2011**; 134 (6): 898-903.
69. Baker J, Lundgren J. Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection. Eur Heart J **2011**; 32 (8): 945-951.
70. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction. N Engl J Med **2003**; 349: 1993-2003.
71. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. AIDS **2009**; 23 (14): 1841-1849.
72. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. PLoS Med **2008**; 5 (10): e203.
73. Ford ES, Greenwald JH, Richterman AG, et al. Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection. AIDS **2010**; 24 (10): 1509-1517.
74. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. J Am Coll Cardiol **2008**; 52 (7): 569-576.
75. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Visscher B, Evans R, Kingsley LA. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. JAMA **2003**; 289: 2978-2982.
76. van Wijk JP, Cabezas MC. Hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in HIV-infected patients: Effects of antiretroviral therapy and adipose tissue distribution. Int J Vasc Med **2012**; 2012: 201027.
77. Riddler SA, Li X, Otvos J, et al. Antiretroviral therapy is associated with an atherogenic lipoprotein phenotype among HIV-1-infected men in the Multicenter AIDS Cohort Study.J Acquir Immune Defic Syndr **2008**; 48: 281-288.
78. Phillips A, Carr A, Neuhaus J, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. Antivir Ther **2007**; 13: 177-187.
79. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55.000 vascular deaths. Lancet **2007**; 370: 1829-1839.
80. Feingold KR, Grunfeld C. The acute phase response inhibits reverse cholesterol transport. J Lipid Res **2010**;51:682-684.
81. Mujawar Z, Rose H, Morrow MP, et al. Human immunodeficiency virus impairs reverse cholesterol transport from macrophages. PLoS Biol **2006**; 4: e365.
82. Duprez DA, Kuller LH, Tracy R, et al. Lipoprotein particle subclasses, cardiovascular disease and HIV infection. Atherosclerosis **2009**; 207: 524-529.
83. Baker J, Ayenew W, Quick H, Hullsiek KH, Tracy R, Henry K, Duprez D, Neaton JD. High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. J Infect Dis **2010**; 201: 285-292.
84. Ren Z, Yao Q, Chen C. HIV-1 envelope glycoprotein 120 increases intercellularadhesion molecule-1 expression by human endothelial cells. Lab Invest **2002**; 82: 245-255.

85. Papasavvas E, Azzoni L, Pistilli M, et al. Increased soluble vascular cell adhesion molecule-1 plasma levels and soluble intercellular adhesion molecule-1 during antiretroviral therapy interruption and retention of elevated soluble vascular cellular adhesion molecule-1 levels following resumption of antiretroviral therapy. AIDS **2008**; 22: 1153-1161.
86. Francisci D, Giannini S, Baldelli F, et al. HIV type 1 infection, and not short-term HAART, induces endothelial dysfunction. AIDS **2009**; 23: 589-596.
87. Solages A, Vita JA, Thornton DJ, et al. Endothelial function in HIV-infected persons. Clin Infect Dis **2006**; 42: 1325-1332.
88. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviralnaive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: the ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. J Am Coll Cardiol **2008**; 52: 569-576.
89. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. Circulation **2001**;104: 257-262.
90. van Vonderen MG, Smulders YM, Stehouwer CD, et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in HIV-infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. J Acquir Immune Defic Syndr **2009**; 50: 153-161.
91. Vigano A, Bedogni G, Cerini C, et al. Both HIV-infection and long-term antiretroviral therapy are associated with increased common carotid intima-media thickness in HIV-infected adolescents and young adults. Curr HIV Res **2010**; 8: 411-417.
92. Ross AC, Rizk N, O'Riordan MA, et al. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. Clin Infect Dis **2009**; 49: 1119-1127.
93. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. AIDS **2009**; 23: 1841-1849.
94. Delaney JA, Scherzer R, Biggs ML, et al. Associations of antiretroviral drug use and HIV-specific risk factors with carotid intima-media thickness. AIDS **2010**; 24: 2201-2209.
95. Hsue P, Hunt P, Schnell A, et al. Rapid progression of atherosclerosis at the carotid bifurcation is linked to inflammation in HIV-infected patients. In: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, USA, 2010. Abstract # 125.
96. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, et al for the INSIGHT SMART Study Group. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. PLoS One **2012**; 7 (9): e44454.
97. Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. J Acquir Immune Defic Syndr **2010**; 55: 316-322.
98. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et alon behalf INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. PLoS Med **2008**; 5 (10): e203.
99. Ford ES, Greenwald JH, Richterman AG, et al. Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection. AIDS **2010**; 24: 1509-1517.
100. Wolf K, Tsakiris DA, Weber R, et al. Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis **2002**; 185: 456-462.
101. 100. Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, et al. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. AIDS **2009**; 23: 929-939.
102. Baker JV, Neuhaus J, Duprez D, et al. Changes in inflammatory and coagulation biomarkers: a randomized comparison of immediate versus deferred antiretroviral therapy in patients with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr **2011**; 56: 36-43.
103. Funderburg NT, Mayne E, Sieg SF, et al. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation. Blood **2010**; 115: 161-167.
104. Torre D, Pugliese A. Platelets and HIV-1 infection: old and new aspects. Curr HIV Res **2008**; 6: 411-418.
105. Servais J, Nkoghe D, Schmit JC, et al. HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral load and improve under highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr **2001**; 28: 221-225.
106. Satchell CS, Cotter AG, O'Connor EF, et al. Platelet function and HIV: a case control study. AIDS **2010**; 24: 649-657.
107. Corrales-Medina VF, Simkins J, Chirinos JA, et al. Increased levels of platelet microparticles in HIV-infected patients with good response to highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr **2010**; 54: 217-218.
108. Kuller LH, Tracy R, BellosoW, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. PLoS Med **2008**; 5: e203.
109. Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. J Acquir Immune Defic Syndr **2009**; 51: 268-273.
110. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. J Infect Dis **2010**; 201: 1788-1795.
111. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. Nat Med 2006; 12: 1365-1371.
112. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. J Infect Dis **2008**; 197: 126-133.
113. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, et al. T-cell senescence and T-cell activation predict carotid atherosclerosis in HIV-infected women. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections **2010**; Abstract # 709.
114. Schecter AD, Berman AB, Yi L, et al. HIV envelope gp120 activates human arterial smooth muscle cells. Proc Natl Acad Sci U S A **2001**; 98 (18): 10142-10147.
115. Paladugu R, Fu W, Conklin BS, et al. Hiv Tat protein causes endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. J Vasc Surg **2003**; 38 (3): 549-555.
116. Baliga RS, Chaves AA, Jing L, et al. AIDS-related vasculopathy: evidence for oxidative and inflammatory pathways in murine and human AIDS. Am J Physiol Heart Circ Physiol **2005**; 289 84): H1373-1380.
117. Martin S, Tesse A, Hugel B, et al. Shed membrane particles from T lymphocytes impair endothelial function and regulate endothelial protein expression. Circulation **2004**; 109 (13): 1653-1659.
118. Barbaro G, Fisher SD, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. Lancet Infect Dis **2001**; 1: 115-124.
119. Williams P, Wu J, Cohn S, et al; AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team. Improvement in lipid profiles over 6 years of follow-up in adults with AIDS and immune reconstitution. HIV Med. **2009**; 10 (5):290-301.
120. Shankar SS, Dubé MP, Gorski JC, et al. Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men. Am Heart J **2005**; 150: 933.e1-933.e37.
121. Grubb JR, Dejam A, Voell J, et al. Lopinavir-ritonavir: effects on endothelial cell function in healthy subjects. J Infect Dis. **2006**; 193: 1516-1519.
122. Jason B, Jens L. Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection. Eur Heart J **2011**; 32 (8): 945-951.
123. Dubé MP, Shen C, Greenwald ML, et al. No impairment of endothelial function or insulin sensitivity with 4 weeks of the HIV protease inhibitors atazanavir or lopinavir-ritonavir in healthy subjects without HIV infection: a placebo-controlled trial. Clin Infect Dis. 2008; 47 (4): 567-574.
124. Fu W, Chai H, Yao Q, et al. Effects of HIV protease inhibitor ritonavir on vasomotor function and endothelial nitric oxide synthase expression. J Acquir Immune Defic Syndr **2005**; 39: 152-158.
125. Wang X, Chai H, Yao Q, et al. Molecular mechanisms of HIV protease inhibitor-induced endothelial dysfunction. J Acquir Immune Defic Syndr **2007**; 44: 493-499.
126. Dressman J, Kincer J, Matveev SV, et al. HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dyslipidemia by increasing CD36-dependent cholesteryl ester accumulation in macrophages. J Clin Invest **2003**; 111: 389-397.
127. Bradshaw EL, Li XA, Guerin T, et al Nucleoside reverse transcriptase inhibitors prevent HIV protease inhibitor-induced atherosclerosis by ubiquitination and degradation of protein kinase C. Am J Physiol Cell Physiol **2006**; 291: C1271-C1278.
128. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, et al. Ischemic heart disease in HIV-

infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. Clin Infect Dis **2007**; 44: 1625-1631.

129. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. J Clin Endocrinol Metab **2007**; 92: 2506-2512.
130. El-Sadr WM, Grund B, Neuhaus J, et al. Risk for opportunistic disease and death after reinitiating continuous antiretroviral therapy in patients with HIV previously receiving episodic therapy: a randomized trial. Ann Intern Med **2008**; 149: 289-299.
131. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA **2010**; 304: 321-333.
132. Dube MP, Lipshultz SE, Fichtenbaum CJ, et al. Effects of HIV infection and antiretroviral therapy on the heart and vasculature. Circulation **2008**;118: e36-e40.
133. Dube MP, Shen C, Greenwald M, et al. No impairment of endothelial function or insulin sensitivity with 4 weeks of the HIV protease inhibitors atazanavir or lopinavir-ritonavir in healthy subjects without HIV infection: a placebo-controlled trial. Clin Infect Dis **2008**; 47: 567-574.
134. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. Circulation **2008**; 118: e29–e35.
135. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med **2007**; 356: 1723-1735.
136. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. J Infect Dis **2010**; 201: 318-330.
137. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men andwomen with elevated C-reactive protein. N Engl J Med **2008**; 359: 2195-2207

Rev Fed Arg Cardiol. 2012; 41(4): 249-253

Artículo Original

La asociación de Factor de Necrosis Tumoral alfa con fibronectina estimula la migración *ex vivo* de linfocitos T de pacientes con miocarditis chagásica severa

Association of Tumor Necrosis Factor-alpha with fibronectin stimulates ex vivo migration of T lymphocytes in patients with severe chagasic myocarditis

Luiz R. Berbert[1], Romina Manarin[2], Florencia González[2], Jacqueline Petrucci[3], Wilson Savino[1], Oscar Bottasso[2], Juan Beloscar[3], Ana Pérez[1]

[1] *Instituto Oswaldo Cruz, Fundación Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brasil.*

[2] *Instituto de Inmunología, Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Argentina.*

[3] *Hospital Provincial del Centenario y Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Argentina.*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 12 de mayo de 2012
Aceptado después de revisión el 31 de julio de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Versión Online: www.fac.org.ar/revista

RESÚMEN

Durante la infección causada por T. cruzi se favorece la producción de mediadores inflamatorios que están relacionados con la capacidad infiltrante de los linfocitos T reactivos y el posterior desarrollo de la miocarditis chagásica crónica (MCC), entre ellos el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT-α). Datos previos obtenidos a partir de modelos experimentales refuerzan la hipótesis acerca del papel clave del FNT-α en los procesos migratorios que dirigen las células autoreactivas hacia el corazón.

En función de esto se evaluó el papel del FNT-α en la respuesta migratoria de linfocitos T y la posible asociación entre el perfil migratorio de los distintos pacientes chagásicos y el grado de MCC que estos presenten. Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica (CMP) de individuos sanos (Co) o chagásicos con distinto grado de compromiso cardíaco (sin patología aparente, sintomáticos leves a moderados y severos, n=8-13/grupo). Se evaluó la capacidad migratoria de los linfocitos T en respuesta a fibronectina (FN) en combinación o no con FNT-α mediante técnicas de migración ex vivo utilizando cámaras de transwell. Posteriormente se analizó el fenotipo de las células migrantes mediante citometría de flujo. En los pacientes estudiados, los niveles circulantes de FNT-α se incrementaron con la severidad de la MCC.

Los resultados de tales estudios mostraron que el FNT-α incrementa la migración tanto de las CMP como de los linfocitos T (tanto CD4+ como CD8+) en el grupo con cardiopatía severa. Los datos aquí obtenidos sugieren una asociación entre los niveles de FNT-α y la capacidad migratoria e infiltrante de los linfocitos T.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. Miocarditis chagásica crónica. Factor de Necrosis Tumoral alfa. Migración Linfocitaria.

Autor para correspondencia: **Dra. Ana R. Pérez.** Instituto de Inmunología. CUAS IV. 2do piso. Facultad de Ciencias Médicas UNR. Santa Fe 3100. (2000) Rosario. *e-mail:* perez_anarosa@yahoo.com.ar; perez.ana@conicet.gov.ar

Association of Tumor Necrosis Factor-alpha with fibronectin stimulates ex vivo migration of T lymphocytes in patients with severe chagasic myocarditis.

ABSTRACT

During T. cruzi infection, there is a production of inflammatory mediators that seems to be related to the infiltrating ability of T lymphocytes and the subsequent development of chronic chagasic myocarditis (CCM), like Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-α). Previous data obtained from experimental models reinforce the view about the key role of TNF-α on migration processes that drive autoreactive cells into the heart.

On this basis we evaluated the role of TNF-α in T lymphocyte migration processes and the possible association between the different migration profiles of chagasic patients and the degree of MCC that they present. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were obtained from healthy individuals (Co) or chagasic patients with different degrees of cardiac involvement (no apparent pathology or symptomatic with mild to moderate or severe cardiophaty/ n = 8-13/group). We evaluated the migratory capacity of T cells in response to fibronectin (FN) in combination or not to TNF-α using ex vivo migration techniques involving transwell chambers, followed by detection of migrant cells by flow cytometry.

The assessment of circulating levels of TNF-α in patients showed that their serum concentrations increased with the severity of the CCM. The results of ex vivo migration studies showed that TNF-α increased the migration of both PBMC as T CD4+ and CD8+ lymphocytes in patients with severe heart disease. Data suggest an association between systemic levels of TNF-α with the migratory and infiltrating ability of T lymphocytes.

Keywords: Chagas Disease. Chronic Chagasic Myocarditis. Tumor Necrosis Factor-alpha. Lymphocyte Migration.

INTRODUCCIÓN

La miocarditis chagásica crónica (MCC) se presenta en alrededor de 30% de los infectados por Trypanosoma cruzi y es generalmente asintomática en el comienzo, pero puede progresar a una miocardiopatía dilatada con insuficiencia cardíaca y/o arritmias severas[1].

La patogénesis de la MCC se ha estudiado extensamente. Diversas observaciones llevaron a la opinión generalizada de la existencia de reacciones autoinmunes en la génesis de la MCC, dado que la transferencia pasiva de linfocitos provenientes de ratones infectados es capaz de inducir lesiones en el individuo singeneico receptor, mientras que en individuos infectados se podían observar células T autoreactivas tanto en miocardio como en circulación. Simultáneamente, también se acepta que el parásito persiste en el huésped décadas después de la primoinfección, por lo que la presencia de antígenos parasitarios también podría promover la inflamación y el daño tisular mediado por los linfocitos T a nivel cardíaco[2].

Más allá de los factores desencadenantes de la MCC, aún se desconocen muchos aspectos relacionados con la dinámica de la población linfocitaria T, en particular en relación con sus características migratorias. Dentro de este contexto, algunos trabajos experimentales recientes sugieren una fuerte relación entre el aumento en la expresión linfocitaria de moléculas involucradas en los procesos migratorios (como moléculas de adhesión, moléculas de la matriz extracelular, quimiocinas y sus respectivos receptores) y la patogénesis de la Enfermedad de Chagas. En este sentido, se documentó en un modelo murino de infección aguda por T. cruzi que la respuesta migratoria normal de los linfocitos T tímicos se ve alterada por distintas quimiocinas[3]. También se observó una asociación entre la expresión de mediadores quimiotácticos a nivel cardíaco y/o su concentración en circulación y el nivel de expresión de sus receptores, particularmente sobre la población $CD8^{+4}$. Por otra parte, datos comparativos entre individuos no infectados y cardiópatas chagásicos, muestran que estos últimos presentan niveles más elevados de receptores para ciertas quimiocinas[5]. Ello, refuerza la noción que la presencia y la interacción de las quimiocinas con receptores específicos o con componentes de la matriz extracelular como la fibronectina (FN), pueden influir en el direccionamiento del flujo de células T reactivas hacia los sitios de lesión. Si bien estos datos son muy sugestivos, aún no se visualiza claramente si sólo las clásicas moléculas quimiotácticas serían responsables de la migración de linfocitos T reactivos hacia miocardio. De esta forma, otros mediadores pro-inflamatorios, como por ejemplo el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT-α), podrían estar relacionados con la capacidad migratoria y con el tráfico selectivo de células hacia sitios con reactividad en el miocardio[6].

Dentro de este contexto, nuestro objetivo fue evaluar la capacidad de migración ex vivo de linfocitos T frente a un componente en particular de la matriz extracelular como lo es la

FN, en combinación o no con el FNT-α, a fin de determinar una eventual asociación entre los datos relativos a migración linfocitaria T y el grado de miocarditis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio y Muestra

Se realizó un estudio de tipo observacional y transversal. Los participantes (tanto individuos chagásicos como individuos sanos) fueron invitados a ser parte de este estudio por el Servicio de Cardiología del Hospital Provincial del Centenario de Rosario, Sección Chagas.

Ninguno de los individuos chagásicos estuvo previamente bajo un tratamiento específico (por ejemplo, Benznidazol o Nifurtimox) ni presentaba comorbilidades. Los criterios de exclusión comprendieron enfermedades neuroendócrinas, inmunológicas o tratamientos previos con hormonas o inmunomoduladores. Los individuos controles consistieron en sujetos sanos seronegativos para T. cruzi. Todos los participantes dieron su consentimiento informado. El protocolo de estudio fue previamente aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario (Resolución 2854/2008), siguiendo las recomendaciones para la Investigación Biomédica (XVIII Asamblea Médica Mundial, Helsinki/1964, Venecia/1983, Edimburgo 2000). El diagnóstico en los pacientes chagásicos se basó en al menos dos ensayos serológicos positivos (tanto por ELISA, hemaglutinación o inmunofluorescencia), junto con los síntomas clínicos, radiografía (Rx) de tórax y electrocardiograma (ECG) en las 12 derivaciones convencionales. Se incluyeron además análisis de laboratorio de rutina y demás exámenes complementarios cardiológicos, según indicaciones. En base a estos estudios, los pacientes chagásicos se dividieron en categorías según su grado de compromiso cardíaco:

- Asintomáticos (**AS**): aquellos que sólo presentaron serología positiva, con Rx y ECG normal;
- Leves a Moderados (**LM**) individuos que presentaron algunas alteraciones en el ECG (alteraciones de la conducción intraventricular, arritmia ventricular no compleja) sin insuficiencia cardíaca y con una relación cardiotorácica < 0.55 por radiografía de tórax y/o ecocardiograma normal;
- Severos (**SEV**) pacientes con insuficiencia cardíaca y/o arritmia ventricular compleja, ECG patológicos y una relación cardiotorácica > 0.55 y/o ecocardiograma normal. El grupo de individuos sanos presentó características similares a los del grupo testeado. La edad promedio de los individuos fue: sanos 52±3.0 (Co; n=8), AS (n=13) 46.0±3.0. LM (n=12) 54±2.0 y SEV 54.0±4.0 (n=13).

Recolección de plasma y evaluación de los niveles sistémicos de FNT-α

Las muestras de sangre se obtuvieron entre las 8.00 y las 10.00 hs. Dos mL de sangre heparinizada se centrifugaron a 2000 rpm durante 15 min y luego se preservaron a -70°C hasta su utilización. La concentración de FNT-α en los plasmas se determinó individualmente y por duplicado mediante ELISA, siguiendo las indicaciones del fabricante (Becton Dickinson/Pharmingen). El límite de detección del ensayo fue de 7.8 pg/mL.

Aislamiento de celulas mononucleares de sangre periférica (CMP) y evaluación de su fenotipo mediante citometría de flujo

Las muestras de sangre entera se colectaron en tubos heparinizados y diluidos al medio en buffer salino (PBS). Posteriormente las CMP fueron separadas mediante un gradiente de centrifugación Ficoll-Hypaque (Sigma) durante 30 minutos a 2000 rpm. A fin de analizar su fenotipo, las CMP se marcaron con anticuerpos monoclonales anti-CD4 y anti-CD8 monoclonal conjugados a florocromos (BD Bioscience). Luego de adicionar el anticuerpo, 1.10^6 células fueron incubadas durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente y posteriormente 30.000 eventos dentro del "gate" de linfocitos fueron colectados utilizando un citómetro Aria II (Becton Dickinson). Los análisis se llevaron a cabo mediante el software DIVA (Becton Dickinson).

Migración celular en cámaras de transwell

El análisis del efecto del FNT-α en conjunto o no con FN sobre la migración celular se evaluó a través de ensayos de migración ex vivo en cámaras de "transwell" (Corning Costar). Las membranas del "transwell" se trataron previamente por ambos lados con FN (10ug/mL, Sigma) o con albúmina sérica bovina (ASB; 10ug/mL, Sigma) como proteína control. Posteriormente se depositó FNT-α humano recombinante (250 pg/mL, PeproTech) durante 15 minutos, período tras el cual se retiró el FNT-α no adherido mediante lavados con PBS. En cada pocillo se colocaron las CMP provenientes de 2-3 pacientes de similares características (1.10^6/pocillo). Las CMP fueron depositadas en la parte superior de la cámara, en tanto que en la cámara inferior se colocó medio de cultivo RPMI 1640/ASB 1%. Luego de 4 horas de incubación a 37°C en una atmósfera de 5% de CO_2, se colectaron las células que migraron hacia el compartimiento inferior del "transwell" y a continuación se contaron en cámara de Neubauer. Luego las células fueron marcadas y analizadas por citometría de flujo como se comentó anteriormente.

Las diferencias en la citocinesis intrínseca entre linfocitos, impulsadas o no por el FNT-α en combinación con FN, se expresaron como un valor que resulta de restar el valor obtenido del registrado en los pocillos cuyas membranas están sólo recubiertas por ASB.

El porcentaje obtenido se utiliza junto con el recuento total de células en la estimación del número absoluto de linfocitos $CD3^+$. Los resultados se informan como número absoluto de células que migraron, así como los porcentajes de "input" de la misma población linfocitaria, utilizando la siguiente fórmula: % de "input" = (n° de células T que migraron x 100 / n° total de células que migraron).

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante tests no paramétricos (U de Mann-Whitney o Kruskall-Wallis) empleando el Gra-

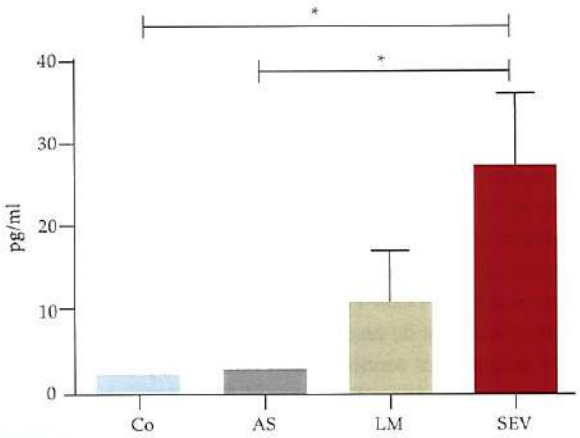


FIGURA 1A.
Niveles séricos de FNT-α. **Co:** Contoles; **AS:** Asintomaticos, **LM:** Leve a Moderados, **SEV:** Severos.

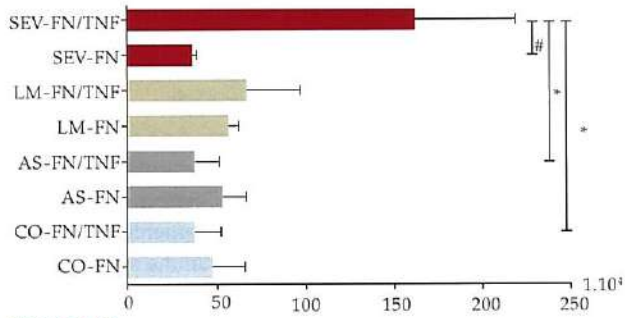


FIGURA 1B.
Número total de **CMP** (células mononucleares en sangre periférica) migrantes. **FN:** Fibronectina. **TNF:** Factor de Necrosis Tumoral, **CO:** Controles.

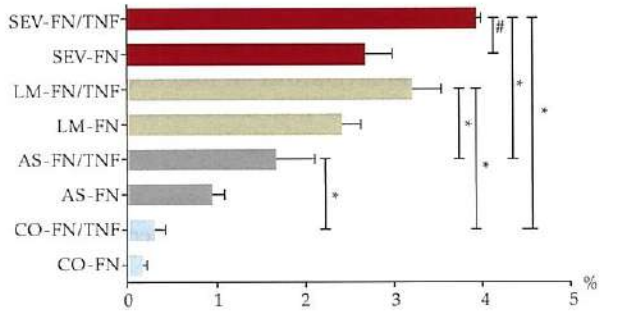


FIGURA 1C.
Input de linfocitos T CD4+

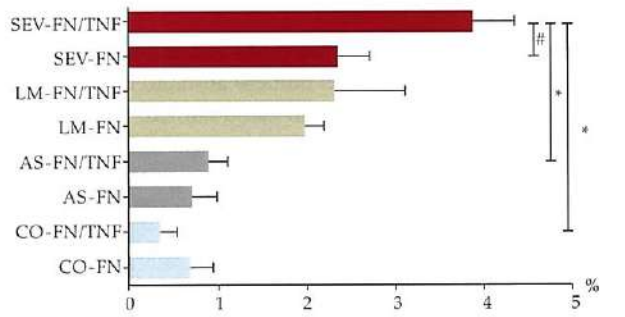


FIGURA 1D.
Input de linfocitos T CD8+

FIGURA 1.
A. Niveles séricos de FNT-α, evaluados mediante ELISA;
B. Número absoluto de CMP que migraron a través de las membranas de los transwells bajo el estímulo de FN en presencia o ausencia de FNT-α. Los valores indicados corresponden a la migración específica después de restar el número de células que migraron en los pocillos cuyas membranas estaban sólo recubiertas con ASB. Los datos corresponden a un experimento representativo;
C y **D.** Porcentajes de input de linfocitos T CD4+ o CD8+ bajo el estímulo de FN en presencia o ausencia de FNT-α. Los valores indicados corresponden a la migración específica después de restar los valores correspondiente a los pocillos cuyas membranas estaban sólo recubiertas con ASB. Los datos corresponden a un experimento representativo. Los valores se graficaron como media±esm.
* = Diferencia entre grupos expuestos a FN/FNT, $p<0.05$
# = Diferencia entre SEV-FN y SEV- FN/FN, $p<0.05$.

phPad INSTAT Software 4.0 (GraphPad, California, EE.UU) Las diferencias se consideraron significativas cuando el valor $p<0.05$.

RESULTADOS

Corroborando datos previos, la evaluación de las concentraciones circulantes de FNT-α mostró que en los individuos SEV sus niveles se hallaban por encima de los hallados en los AS y Co ($p<0.05$ en ambos casos), mientras que no difirieron estadísticamente de los observados en el grupo LM (**Figura 1A**).
El TNF-a carece de actividad quimiotáctica per se, ya que no incrementa la migración celular cuando se lo solubiliza en la cámara inferior del transwell (no se muestran datos). Para evaluar la capacidad haptotáctica del TNF-a, la citocina recombinante fue colocada en la cámara superior 15 min antes de la adición de las CMP, a fin de permitir que se adhiriera a la FN. Como puede observarse en la **Figura 1B**, la migración de las CMP procedentes de pacientes SEV se vio significativamente favorecida cuando el FNT-α se adhirió previamente a la membrana recubierta con FN ($p<0.05$ vs SEV-FN). Asimismo, en presencia de FNT-α, las CMP de los pacientes SEV migraron más que las de los individuos AS y los Co ($p<0.05$ en ambos casos), mientras que no hubieron diferencias significativas entre SEV y LM.
Para una interpretación más precisa de estos datos, se evaluó la migración específica de los linfocitos T $CD4^+$ o $CD8^+$ (expresada como porcentaje de "input", **Figura 1C-D**). Observamos que el input de los linfocitos T $CD4^+$ sobre FN se incrementa progresivamente con el aumento de la severidad de la patología (Co<AS<LM), mientras que alcanza un valor similar entre LM y SEV. En presencia de FNT-α, sólo los linfocitos T $CD4^+$ del grupo SEV mostraron un marcado aumento en su capacidad migratoria respecto de los que migraron sobre FN ($p<0.05$). La respuesta migratoria de los linfocitos T $CD8^+$ sobre FN fue similar a la observada en los $CD4^+$, mientras que en presencia de FNT-α, únicamente los linfocitos $CD8^+$ procedentes de individuos SEV incrementaron su capacidad migratoria ($p<0.05$).
En conjunto, estos resultados muestran que los linfocitos T

procedentes de pacientes infectados denotan una mayor capacidad migratoria sobre FN respecto de los controles. Asimismo, la capacidad migratoria aumenta conforme se incrementa la severidad del cuadro clínico. En presencia de FNT-α únicamente los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ procedentes de pacientes SEV aumentaron su respuesta migratoria.

DISCUSIÓN

Los estudios aquí mostrados sugieren que los linfocitos T provenientes de pacientes SEV presentan una citocinesis aumentada sobre FN comparado con los datos de los individuos sanos. Además, se observó en los mismos casos, un aumento marcado de la capacidad migratoria de los linfocitos TCD4⁺ y CD8⁺ cuando se depositaba previamente FNT-α sobre la membrana recubierta con FN.

El FNT-α, producido de forma autócrina o sistémica, estimularía la expresión de receptores de quimiocinas y moléculas de la matriz celular en los linfocitos T, para así facilitar la migración y la infiltración de esas células en los sitios de lesión[7]. En este sentido, cabe destacar que no existen estudios sistematizados con el fin de establecer si existe una relación entre el nivel de expresión de mediadores quimiotácticos en combinación con la expresión de moléculas de la matriz extracelular y la evolución clínica de los pacientes chagásicos crónicos. Es probable que in vivo, algunas de las moléculas de la matriz extracelular actúen de forma combinada con el FNT-α, estimulando la migración de los linfocitos hacia miocardio. Investigaciones previas de nuestro grupo mostraron, al igual que en este estudio, que los pacientes chagásicos presentan concentraciones elevadas de FNT-α en circulación, siendo estos niveles mayores a medida que se incrementa el daño cardíaco[8]. Datos obtenidos en modelos experimentales de infección por T. cruzi refuerzan la hipótesis acerca del papel clave del FNT-α en los procesos migratorios que dirigen las células autoreactivas hacia el corazón. Dichos estudios indican que el FNT-a combinado con FN es capaz de aumentar la citocinesis de timocitos[9]. Más aún, animales deficientes en ambos receptores del FNT-α son incapaces de generar un influjo de células a miocardio durante la fase aguda con T. cruzi[10]. mientras que el bloqueo del FNT-α durante la fase crónica de la infección disminuye significativamente el infiltrado celular y el daño tisular miocárdico[11].

Si bien los resultados surgidos de los distintos modelos experimentales y estudios en individuos chagásicos apuntan a una relación directa entre el grado de expresión de moléculas involucradas con el direccionamiento del flujo migratorio de linfocitos T y la inmunopatología; nuestros datos sugieren una asociación entre los niveles de FNT-α y la capacidad infiltrante de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ procedentes de pacientes con miocarditis SEV.

Una evaluación en profundidad sobre el papel del FNT-α y sus receptores en los procesos migratorios de los linfocitos T sería muy importante para acrecentar el conocimiento sobre la fisiopatología de la miocarditis chagásica crónica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Teixeira AR, Nitz N, Guimaro MC, et al. Chagas disease. Postgrad Med J **2006**; 82: 788-788.
2. Bilate AM, Cunha-Neto E. Chagas disease cardiomyopathy: current concepts of an old disease. Rev Inst Med Trop Sao Paulo **2008**; 50: 67-74.
3. Mendes-da-Cruz D, Silva J, Cotta-de-Almeida V, et al. Altered thymocyte migration during experimental acute T. cruzi infection: combined role of fibronectin and the chemokines CXCL12 and CCL4. Eur J Immunol **2006**; 36: 1486-1493.
4. Machado FS, Koyama NS, Carregaroo V, et al. CCR5 plays a critical role in the development of myocarditis and host protection in mice infected with Trypanosoma cruzi. J Infec Dis **2005**; 191 (4): 627-636.
5. Talvani RL, Rocha MOC, Ribeiro AL, et al. Chemoine receptor expression on the surface of peripheral blood mononuclear cells in Chagas disease. J Infect Dis **2004**; 189: 219-220.
6. Higuchi M de L, Benvenuti LA, Martins Reis M, et al. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. Cardiovasc Res **2003**; 60: 96-107.
7. Aliberti JC, Souto JT, Marino AP, et al. Modulation of chemokine production and inflammatory responses in interferon-gamma- and tumor necrosis factor-R1-deficient mice during Trypanosoma cruzi infection. Am J Pathol **2001**; 158 (4): 1433-1440.
8. Pérez AR, Silva-Barbosa SD, Berbert LR, et al. Immuno-neuroendocrine alterations in patients with progressive forms of chronic Chagas disease. Journal of Neuroimmunology **2011**; 235: 84-90.
9. Pérez AR, Berbert LR, Lepletier A, et al. TNF-α is involved in the abnormal thymocyte migration during experimental Trypanosoma cruzi infection and favors the export of immature cells. PLoS One **2012**; 7 (3): e34360.
10. Pérez AR, Roggero E, Nicora A, et al. Thymus atrophy during Trypanosoma cruzi infection is caused by an immuno-endocrine imbalance. Brain Behav Immun **2007**; 21: 890-900.
11. Pérez AR, Fontanella GH, Nocito AL, et al. Short treatment with the tumor necrosis factor-alpha blocker infliximab diminishes chronic chagasic myocarditis in rats without evidence of Trypanosoma cruzi reactivation. Clin Exp Immunol **2009**; 157 (2): 291-299.

Artículo Original

Terapias eléctricas en miocardiopatía hipertrófica familiar

Electrical therapies in familial hypertrophic cardiomyopathy

Gerardo Moreno[1], Antonio Hernández Madrid[2], Matilde López Zea[3], Concepción Moro[2]

[1] *Unidad de Arritmias. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Posadas, Misiones, Argentina.*

[2] *Unidad de Arritmias. Hospital Ramón y Cajal. Universidad Alcalá de Henares. Madrid. España.*

[3] *Departamento de Cardiología Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Universidad Alcalá de Henares. Madrid. España.*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 9 de julio de 2012
Aceptado después de revisión el
31 de agosto de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Versión Online: **www.fac.org.ar/revista**

RESÚMEN

Introducción: Las terapias eléctricas del cardiodesfibrilador implantable han puesto en evidencia que la misma previene la Muerte Súbita en Miocardiopatia Hipertrófica (MCH). El objetivo de este trabajo fue analizar retrospectivamente la modalidad de terapia eléctrica que recibió una cohorte de pacientes con Miocardiopatía Hipertrófica Familiar.

Métodos: Se incluyeron 85 pacientes con Miocardiopatía Hipertrófica y se seleccionaron los 18 pacientes portadores de cardiodesfibrilador. Se analizaron las terapias eléctricas que recibieron, la que se agruparon como apropiadas e inapropiadas.

Resultados: Durante el seguimiento promedio de 8.5 años un total de 10 pacientes (55.5%) recibieron terapias eléctricas. Tres pacientes (17%) tuvieron terapias apropiadas (edad media 19 años), 2 por Taquicardia Ventricular Monomorfa Sostenida y 1 por Fibrilación Ventricular. Estos 3 pacientes eran menores de 30 años y estaban medicados con drogas antiarrítmicas. Siete pacientes (39%) recibieron terapias inapropiadas (edad media 44 años), 4 por Fibrilación Auricular, 2 por Taquicardia Sinusal, y 1 por fallo de sensado secundario a fractura del catéter-electrodo. En 6 pacientes (86%) las terapias inapropiadas se corrigieron mediante reprogramación del dispositivo. Solo 1 paciente (14%) requirió corrección quirúrgica para reemplazo del catéter electrodo ventricular. Ninguna de las terapias eléctricas recibidas generó efecto pro-arrítmico.

Conclusiones: La mitad de los pacientes con MCH y Dispositivo Automático Implantable (DAI) recibieron terapias eléctricas en el seguimiento. El DAI interrumpió eficazmente arritmias ventriculares complejas no controladas por drogas antiarrítmicas, preferentemente en pacientes menores de 30 años. Casi la totalidad de las terapias inapropiadas se corrigen con reprogramación. Ni las terapias apropiadas ni las inapropiadas generaron efecto pro-arrítmico.

Palabras clave: Miocardiopatía hipertrófica. cardiodesfibrilador.

Electrical therapies in familial hypertrophic cardiomyopathy.

ABSTRACT

Introduction: Therapies of a Cardioverter Defibrillator have been shown to prevent Cardiac Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. Our objective was to analyze the electrical therapies in patients with Familiar Hypertrophic Cardiomyopathy.

Autor para correspondencia: **Dr. Gerardo Moreno.** Unidad de Arritmias. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Santiago del Estero 2369. (3300) Posadas. Misiones. *e-mail:* drgerardomoreno@gmail.com

Method: We included 85 patients with Familial Hypertrophic Cardiomyopathy and selected the 18 patients with Cardioverter Defibrillator. We analyzed the therapies received, and they were classified as appropriate and inappropriate.

Results: During the mean follow-up of 8.5 years a total of 10 patients (55.5%) received electrical therapies. Three patients (17%) received appropriate therapies (mean age 19 years), 2 for Monomorphic Sustained Ventricular Tachycardia y 1 for Ventricular Fibrillation; all of them were younger than 30 years old and were treated with antiarrhythmic drugs. Seven patients (39%) received inappropriate therapies (mean age 44 years), 4 of them due to Atrial Fibrillation, 2 for Sinus Tachycardia, and 1 for sensing failure secondary to electrode fracture. Six patients (86%) with inappropriate therapies were corrected by re-programming. Just one of them (14%) needed surgery correction to replace the ventricular catheter. Nor appropriate neither inappropriate therapies received developed a proarrhythmic effect.

Conclusions: Half of patients with HCM and ICD received electrical therapies during the follow-up. ICD efficiently interrupted complex ventricular arrhythmias not controlled by antiarrhythmic drugs, mainly in patients younger than 30 years old. Almost the totality of the inappropriate therapies were reduced by re-programming. Nor appropriate neither inappropriate therapies generated a proarrhythmic effect.

Keywords: Hypertrophic cardiomyopathy. Cardioverter-Defibrillator.

INTRODUCCIÓN

La Miocardiopatía Hipertrófica (MCH) es una patología genética que afecta a las proteínas contráctiles de los miocitos. Esta cardiopatía primaria es la causa más frecuente de Muerte Súbita (MS) en gente joven, y el principal mecanismo fisiopatológico es el "arrítmico".

En pacientes con MCH que hayan padecido una MS abortada, o taquicardia ventricular sostenida (TV) espontánea, existe consenso general en la indicación de prevención secundaria mediante el cardiodesfibrilador implantable (CDI). El CDI demostró también ser una terapia efectiva en prevención primaria de MS en pacientes de alto riesgo, pero la identificación de este subgrupo de pacientes no es sencilla y constituye siempre un desafío.

La estimulación antitaquicardia y la cardioversión eléctrica interna son dos de los mecanismos terapéuticos del CDI. Las mismas son programadas de acuerdo a las características electrofisiológicas de las arritmias evidenciadas y de acuerdo al contexto clínico de cada paciente. Dichas terapias deben ser periódicamente analizadas por cardiólogos especialistas en estimulación cardíaca a fin de evitar complicaciones y/o efectos adversos de dicha terapéutica tales como las terapias inapropiadas y el potencial efecto proarrítmico.

En el contexto de una cardiopatía con gran alteración de la histoarquitectura como lo es la MCH, importante sustrato arritmogénico éste, analizamos las terapias eléctricas que recibieron nuestros pacientes y el potencial efecto proarrítmico de las mismas.

MÉTODO

Estudio retrospectivo, unicéntrico, realizado en la unidad de arritmias del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, en el que se incluyeron 85 pacientes de familias españolas con diagnóstico de Miocardiopatía Hipertrófica (MCH) en el período comprendido entre los años 2004-2006. El criterio diagnóstico de MCH empleado y la estratificación de riesgo para la indicación de cardiodesfibrilador implantable utilizada fue la propuesta por el consenso de expertos de la American Society of Cardiology and European Society of Cardiology del año 2003[1].

Se seleccionaron los 18 pacientes portadores de CDI, los cuales habían sido implantados tanto para prevención primaria como secundaria de MS.

Las **terapias apropiadas** fueron definidas como las descargas realizadas para interrumpir una taquicardia ventricular y/o fibrilación ventricular (TV/FV). Se consideraron **terapias inapropiadas** a las aplicadas sin ser precedidas de TV/FV. Tanto las terapias apropiadas como las inapropiadas fueron analizadas por cardiólogos-electrofisiólogos mediante el análisis de los electrogramas almacenados en el dispositivo.

Se consideró efecto proarrítmico al agravamiento o la provocación de una arritmia cardíaca secundaria a la intervención del DAI, terapia eléctrica activada inicialmente con intenciones antiarrítmicas.

RESULTADOS

Se estudiaron 18 pacientes con diagnóstico de MCH portadores de CDI, 13 pacientes de género masculino, media de 40 años; y 5 pacientes de género femenino, media de 28.4 años. Cinco pacientes (28%) recibieron el CDI para prevención secundaria **(Tabla 1)**, y 13 pacientes (72%) para prevención primaria **(Tabla 2)**. Quince pacientes (83%) recibieron CDI unicamerales modo de estimulación VVIR, y 3 pacientes (17%) CDI bicamerales modo DDDR. Ninguno de los 18 pacientes era dependiente de estimulación cardíaca.

El seguimiento medio de la población estudiada fue de 8.5

TABLA 1.
Motivo de implante de CDI para prevención secundaria en los pacientes estudiados.

Pacientes	TVMS espontánea	FV
Paciente 1	-	+
Paciente 2	-	+
Paciente 3	+	-
Paciente 4	-	+
Paciente 5	-	+

TVMS: Taquicardia Ventricular Monomorfa Sostenida, **FV**: Fibrilación Ventricular.

años; durante dicho periodo, un total de 10 pacientes (55.5%) recibieron terapias eléctricas: 3 pacientes con terapias apropiadas (17%), con una media de 19 años, y 7 pacientes con terapias inapropiadas (39%) y una media de 44 años. En el periodo de seguimiento de 8.5 años hubo dos muertes, una de ellas en el grupo de pacientes con terapias apropiadas (tormenta arrítmica) y la otra en el grupo de terapias inapropiadas (insuficiencia cardíaca congestiva y fibrilación auricular permanente).

De las terapias apropiadas, dos de ellas fueron por taquicardia ventricular monomorfa sostenida con longitudes de ciclo de 280 y 320 milisegundos **(Figura 1)**, y una por taquicardia ventricular polimorfa que rápidamente degeneraba en fibrilación ventricular. Este último paciente ingresó con diagnóstico de tormenta arrítmica la cual ocasionó su muerte pese a que la totalidad de las terapias eléctricas recibidas por parte del CDI fueron apropiadas, hasta el agotamiento del mismo. Los 3 pacientes que recibieron terapias apropiadas mostraron reversión a ritmo sinusal sin evidencia de efecto proarrítmico; todos ellos menores de 30 años, y en tratamiento con fármacos antiarrítmicos diariamente (1 paciente con amiodarona y beta bloqueantes, otro paciente sólo con amiodarona y el restante paciente sólo con beta bloqueantes). El paciente fallecido estaba tratado con amiodarona y beta bloqueantes.

De los siete pacientes que recibieron terapias inapropiadas, cuatro de ellos mostraron electrogramas compatibles con diagnóstico de fibrilación auricular (media de 46 años), en otros dos pacientes se constató una taquiarritmia supraventricular compatible con diagnóstico de taquicardia sinusal (media de 14 y 73 años), y finalmente en un paciente se constató un fallo de sensado por fractura del catéter-electrodo ventricular. La corrección de las terapias inapropiadas se llevó a cabo mediante la reprogramación del dispositivo en 6 de los 7 pacientes; mientras que en el paciente restante fue necesaria una intervención quirúrgica para reemplazar el catéter elec-

TABLA 2.
Predictores de riesgo de MS en pacientes con CDI implantado para prevención primaria.

Pacientes	Historia fliar MS	Síncope	SIV+30	TVNS	Ergo+	EEF+	N de P	TA
Paciente 1	SI	SI	NO	NO	NO	SI	3	NO
Paciente 2	SI	NO	SI	NO	NO	SI	3	NO
Paciente 3	SI	NO	NO	NO	NO	SI	2	NO
Paciente 4	SI	NO	NO	NO	NO	SI	2	NO
Paciente 5	SI	NO	NO	NO	NO	SI	2	NO
Paciente 6	SI	NO	SI	NO	NO	SI	3	NO
Paciente 7	NO	SI	NO	NO	SI	SI	3	NO
Paciente 8	SI	NO	NO	SI	NO	SI	3	NO
Paciente 9	SI	SI	SI	NO	NO	NO	3	NO
Paciente 10	NO	NO	SI	NO	NO	SI	2	NO
Paciente 11	NO	SI	SI	SI	NO	NO	3	SI
Paciente 12	SI	SI	NO	SI	NO	SI	3	SI
Paciente 13	SI	SI	SI	NO	NO	NO	3	NO

MS=Muerte Súbita, **CDI**=Cardiodesfibrilador, SIV+30=Septo Interventricular mayor a 30 milímetros, **TVNS**=Taquicardia Ventricular No Sostenida en Holter, **Ergo+**=Hipotensión en ergometría, **EEF+**=Estudio Electrofisiológico con inducción de arritmia ventricular maligna, **N de P**=número de predictores de riesgo, **TA**: Terapias Apropiadas.

Informe de episodio TV / FV N° 242						
N° ID	Fecha / Hora	Tipo	Ciclo V.	Ultima Rx	Correcta	Duración
242	25 Ago 21:48:53	FV	280ms	FV RX 1	Sí	11 seg.

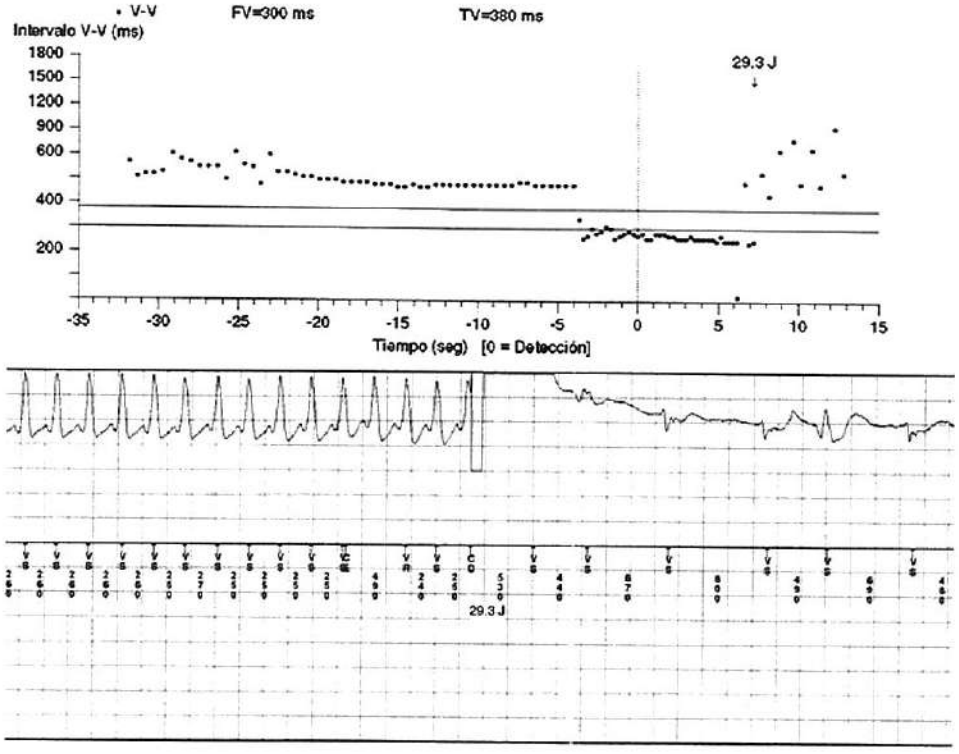


FIGURA 1.
Terapia Apropiada: cardioversión eléctrica interna. Taquicardia Ventricular Monomorfa Sostenida con longitud de ciclo media de 280 milisegundos.

trodo ventricular. De los pacientes a quienes se les realizó la reprogramación del DAI, solo uno de ellos requirió además optimización del tratamiento farmacológico. En ningún caso hubo efecto proarrítmico posterior a la modalidad de terapia eléctrica implementada.

En el seguimiento de este grupo de pacientes la modalidad de terapia eléctrica implementada y su relación con el motivo de implante del cardiodesfibrilador se muestran en la **Figura 2**.

Los mecanismos pro-arritmogénicos evaluados se muestran en la **Tabla 3**. Ninguna de las terapias eléctricas implementadas, tanto en forma apropiada como inapropiada, generaron efecto pro-arrítmico en el grupo de pacientes estudiados.

DISCUSIÓN

Las arritmias ventriculares son la causa más frecuente de MS en pacientes con Miocardiopatía Hipertrófica, y el CDI es la terapéutica de elección en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de padecerla. Su indicación está avalada científicamente tanto para prevención primaria como secundaria de Muerte Súbita[1]. En los últimos años se lograron importantes avances tecnológicos en los CDI que facilitaron la generalización de su indicación en los casos debidamente documentados. No obstante, sigue siendo de capital importancia valorar apropiadamente las terapias administradas, más allá de su probada eficacia en MCH[2], para evitar potenciales complicaciones[3-5].

Maron et al[2], en 128 pacientes con MCH y DAI y un seguimiento medio de 3.1 años, evidenciaron 23% de terapias eléctricas administradas en forma apropiada y 25% de terapias inapropiadas. En nuestra cohorte también fue mayor el número de terapias inapropiadas, teniendo presente que la diferencia porcentual puede deberse al número de pacientes de nuestra cohorte y al tiempo promedio de seguimiento.

Al correlacionar las terapias recibidas con el motivo de implante (prevención primaria versus secundaria), la mayoría de los trabajos encuentran un mayor número de terapias apropiadas en prevención secundaria[2,6,7], no fue nuestro caso, dado que hubo una mínima diferencia a favor de los pacientes a quienes se les implantó el dispositivo para prevención primaria, al tratarse de pacientes con alto riesgo de padecer MS (con múltiples predictores de riesgo de MS y <30 años).

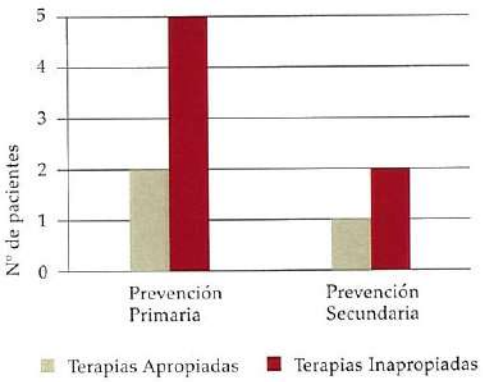


FIGURA 2.
Terapias recibidas (apropiadas e inapropiadas) según el motivo de implante del cardiodesfibrilador (prevención primaria y prevención secundaria).

TABLA 3.
Mecanismos y causas por las cuales las terapias del DAI posibilitan la aparición de pro-arritmia.

Terapias apropiadas	Terapias inapropiadas
Aceleración de TV	Sobresensado de onda T
	Señales auriculares de campo lejano
Degeneración de TV en FV	Sensado de Miopotenciales
	Ruido eléctrico
Choque de cardioversión	Taquiarritmias supraventriculares
	Lesiones del catéter-electrodo
	Interferencias electromagnéticas

DAI: Desfibrilador Automático Implantable.

Aun teniendo presente las limitaciones de este trabajo, este último dato coincide con el hallazgo de Maron et al.[8], en el cual evidenciaron que los pacientes expuestos a mayor riesgo de Muerte Súbita eran los menores de 35 años.

Cabe destacar también que los 3 pacientes que recibieron descargas apropiadas estaban medicados con fármacos antiarrítmicos (amiodarona y beta bloqueantes) lo que muestra en estos casos la superioridad del CDI para la prevención de MS, tal como fue reportado por el grupo de investigadores del estudio AVID[9].

En relación a las terapias inapropiadas, cuatro de ellas fueron secundarias a fibrilación auricular (FA). Es de recordar que la FA es siempre una de las principales causas de terapias inapropiada[10]; estadísticamente es 1.5 veces más frecuente en varones[11], diferencia a favor del sexo masculino que se mantiene al ajustar su prevalencia a los distintos grupos etáreos[12]. En nuestra cohorte de los 4 pacientes con terapias inapropiadas por FA, 3 de ellos eran de sexo masculino. Tambien es preciso tener presente que la FA es la arritmia supraventricular más frecuente en la MCH, hasta en el 41% de los pacientes con registros Holter de 72 horas[13]. Otras dos terapias inapropiadas, fueron secundarias a taquicardia sinusal, correlacionable con actividad física intensa referida por estos pacientes. Por último, la fractura de catéter electrodo y la generación de sobresensado es una causa estadísticamente no despreciable de terapia inapropiada, tal como fuera reportado por Epstein y Almassi entre otros[14,15]. En nuestra cohorte solo constatamos terapia inapropiada por sobresensado en solo un paciente.

Finalmente, en relación tanto a las terapias eléctricas recibidas en pacientes con una cardiopatía estructural con gran alteración en su histoarquitectura y alto potencial arritmogénico, como lo es la MCH, merece especial atención una de las potenciales complicaciones de dicha terapéutica: el efecto proarrítmico.

Todas las modalidades terapéuticas presentan un potencial efecto *"opuesto"* al buscado con su indicación. Uno de los ejemplos más claros y conocidos en cardiología es el efecto proarrítmico de las drogas antiarrítmicas[16-18], y el CDI no está exento de dicho efecto adverso.

Las terapias antitaquicardias administradas en forma apropiada resultan efectivas para interrumpir las taquicardias ventriculares monomorfas sostenidas y son una alternativa al dolor por los choques y al gasto de batería que genera lograr la cardioversión. Las terapias antitaquicardias tienen el potencial de generar aceleración de la taquiarritmia e incluso su degeneración. La aceleración de una taquicardia ventricular secundaria a terapias antitaquicardias tiene una prevalencia reportada que varía del 0% al 26% en distintas series[19-22], amplitud de rango que revela la variable naturaleza de este fenómeno. Entre los mecanismos descriptos se selalan la inducción de otro frente de onda en el mismo circuito de la taquicardia (doble onda de reentrada), el cambio a un circuito funcionalmente determinado (reentrada alrededor de una línea funcional de bloqueo sin incluir un obstáculo fijo o anatómico), el cambio de circuito de reentrada a un circuito anatómico diferente y más rápido, y finalmente, cuando después de terminada una taquicardia mediante los primeros estímulos de un terapia, los estímulos subsiguientes pueden inducir nuevos arcos de bloqueo funcional y crear diferentes circuitos de reentrada que aceleran la taquicardia e inclusive pueden degenerarla[23,24].

Sobre el eventual efecto proarrítmico de las descargas apropiadas, principalmente las de baja energía, Bardy et al. ([25]) hallaron una incidencia similar al compararlas con las terapias antitaquicardias. También está demostrado que los pacientes que consumen drogas antiarrítmicas presentan menor incidencia de aceleración secundaria a terapias antitaquicardia[26,27], factor a tener en cuenta en el análisis de nuestra población, ya que los 3 pacientes con terapias apropiadas recibía fármacos antiarrítmicos.

En relación a las terapias inapropiadas, existen numerosos reportes que evidencian el efecto proarrítmico de las mis-

mas[3-5,28-30]. y como se ja constatado, en nuestros pacientes con Miocardiopatía Hipertrófica, el número de terapias inapropiadas es significativo (39%), razón por la cual, debe considerarse siempre su correcta valoración y re-programación a fin de evitar recurrencias. Las terapias inapropiadas, como las terapias antitaquicardias y los choques de bajo voltaje, tienen mayor riesgo que las terapias apropiadas para la generación de arritmias ventriculares letales[31]. Se conoce también que un estímulo eléctrico aplicado en el periodo vulnerable de la repolarización ventricular puede inducir fibrilación ventricular[32], y si se suma a ello, la arritmogenicidad de la MCH, están presentes dos grandes aliados para generar complicaciones tales como la proarritmia.

La causa más frecuente de terapias espúreas del CDI es la incapacidad de diferenciar, en determinadas ocasiones, las taquiarritmias supraventriculares de las ventriculares, y las más frecuentemente implicadas son la FA y la taquicardia sinusal, ambas etiologías presentes en nuestra cohorte. El efecto proarrítmico de las descargas inapropiadas durante una taquicardia sinusal, o una taquiarritmia supraventricular está incrementado por la concomitante descarga adrenérgica[33], la generación de isquemia miocárdica[34] y la disminución en la refractariedad ventricular dependiente de la frecuencia cardíaca. La gran mayoría de estas descargas inapropiadas pueden ser evitadas mediante un adecuado análisis de las mismas y la posterior re-programación del CDI, tal como se realizó en nuestros pacientes.

Limitaciones

Estudio unicéntrico, retrospectivo y con un número pequeño de pacientes. Nuestra cohorte incluyó pacientes diagnosticados, tratados y controlados en un centro terciario de referencia y por tanto nuestros resultados no son aplicables a todos los pacientes con MCH en los que se haya implantado un CDI.

CONCLUSIONES

La mitad de los pacientes de nuestra cohorte, con MCH y CDI, recibieron terapias eléctricas en el seguimiento. El CDI interrumpió eficazmente arritmias ventriculares complejas no controladas por drogas antiarrímicas, lo que demuestra su efectividad, preferentemente en pacientes menores de 30 años. Las terapias inapropiadas en su gran mayoría se reducen con reprogramación. Ni las terapias apropiadas ni las inapropiadas generaron efecto proarrítmico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. American College of Cardiology; Committee for Practice Guidelines. European Society of Cardiology. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol **2003**; 42: 1687-1713.
2. Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter defibrillators for the prevention of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. N Eng J Med **2000**; 342 (6): 365-373.
3. Vollmann D, Luthje L, Vonhof S, et al. Inappropiate therapy and fatal proarrythmia by an implantable cardioverter-defibrillator. Heart Rhythm **2005**; 2 (3): 307-309.
4. Messali A, Thomas O, Chauvin M, et al. Death due to an inappropriate cardioverter defibrillator. J Cardiovasc Electrophysiol **2004**; 15: 953-956.
5. Veltmann Ch, Borggrefe M, Schimpf R, et al. Fatal inappropriate ICD shock. J Cardiovasc Electrophysiol **2007**;18: 326-328.
6. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. JAMA **1999**; 281: 650-655.
7. Maron, BJ; Spirito, P. Implantable Defibrilators and Prevention of Sudden Death in Hypertrophic Cariomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol **2008**; 19: 1118-1126.
8. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death. Revisited in a large non-referralbased patient population. Circulation **2000**;102: 858-864.
9. The Antiarrhythmics versus Implantable Cardioverter Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhytmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Eng J Med **1997**; 337: 1576-1583.
10. Desai H, Aronow WS, Ahn C, et al. Risk Factors for Appropiate Cardioverter-Defibrillator Shocks, Inappropiate Cardioverter-Defibrillator Shocks, and Time to Mortality in 549 Patients With Heart Failure. Am J Cardiol **2010**; 105: 1336-1338.
11. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a populationbased cohort: the Framingham Heart study. J Am Med Assoc **1994**; 271: 840-844.
12. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health study). Am J Cardiol **1994**; 74: 236-241.
13. Kuck KH. Arrhythmias in Hypertrophic Cardiomiopathy. PACE **1997**; 20 (Pt. II): 2706-2713.
14. Epstein AE, Shepard RB. Failure of one conductor in a nonthoracotomy implantable defibrillator lead causing inappropriate sensing and potentially ineffective shock delivery. PACE Pacing Clin Electrophysiol **1992**; 16: 796-800.
15. Almassi GH, Olinger GN, Wetherbee JN, Fehl G. Long-term complications of implantable cardioverter defibrillator lead systems. Ann Thorac Surg **1993**; 55: 888-892.
16. Velebit V, Podrid P, Lown B, et al. Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs. Circulation. **1982**; 65: 886-894.
17. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med. **1989**; 321: 406-412.
18. Roden DM. Risks and benefits of antiarrhythmic therapy. N Engl J Med **1994**; 331: 785-791.
19. Waldecker B, Brugada P, Zehender M, et al. Importance of modes of electrical termination of ventricular tachycardia for the selection of implantable antitachycardia devices. Am J Cardiol **1986**; 57: 150-155.
20. Ip JH, Winters SL, Schweitzer P, et al. Determinants of pace-terminable ventricular tachycardia: implications for implantable antitachycardia devices. *PACE* Pacing Clin Electrophysiol **1991**; 14: 1777-1781.
21. Cook JR, Kirchhoffer JB, Fitzgerald TF, et al. Comparison of decremental and burst overdrive pacing as treatment for ventricular tachycardia associated with coronary artery disease. Am J Cardiol **1992**; 70: 311-315.
22. Gillis AM, Leitch JW, Sheldon RS, et al. A prospective randomized comparison of autodecremental pacing to burst pacing in device therapy for chronic ventricular tachycardia secondary to coronary artery disease. Am J Cardiol. **1993**; 72: 1146-1151.
23. Brugada J, Brugada P, Boersma L, et al. On the mechanisms of ventricular tachycardia acceleration during programmed electrical stimulation. Circulation **1991**; 83: 1621-1629.
24. El-Sherif N, Gough WB, Restivo M. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period,XIV: mechanisms of resetting, entrainment, acceleration, or termination of reentrant tachycardia by programmed electrical stimulation. PACE Pacing Clin Electrophysiol **1987**; 10: 341-371.
25. Bardy GH, Poole JE, Kudenchuk PJ, et al. A prospective randomized repeat-crossover comparison of antitachycardia pacing with low-energy cardioversion. Circulation **1993**; 87: 1889-1896.
26. Keren G, Miura DS, Somberg JC. Pacing termination of ventricular tachycardia: influence of antiarrhythmic-slowed ectopic rate. Am Heart J **1984**;

107: 638-643.
27. Naccarelli GC, Zipes DP, Rahilly GT, et al. Influence of tachycardia cycle length and antiarrhythmic drugs on pacing termination and acceleration of ventricular tachycardia. Am Heart J **1983**; 105: 1-5.
28. Cohen TJ, Chien WW, Lurie KG, et al. Implantable cardioverter defibrillator proarrhythmia: case report and review of the literature. PACE Pacing Clin Electrophysiol **1991**; 14: 1326-1329.
29. Gottlieb C, Rosenthal M, Marchlinski FE. Initiation of sustained ventricular arrhythmia resulting from R wave-synchronous AICD discharge. Am Heart J. **1988**; 115: 915-917.
30. Kaltenbrunner W, Frohner K, Steinbach K. Induction of life-threatening ventricular tachyarrhythmias by serial inappropriate AICD-pulsing in the hyperthyroid state. J Electrophysiol **1987**;1: 320-325.
31. Pinski SL, Fahy GJ. The proarrhythmic potential of implantable cardioverter-defibrillators. Circulation **1995**; 92: 1651-1664.
32. Wiggers CJ, Wegria R. Ventricular fibrillation due to single localized induction and condenser shocks applied during the vulnerable phase of ventricular systole. Am J Physiol **1940**; 128: 500-505.
33. Han J, García de Jalon PD, Moe GK. Adrenergic effects on ventricular vulnerability. Circ Res **1964**; 14: 516-524.
34. Han J. Ventricular vulnerability during acute coronary occlusion. Am J Cardiol. **1969**; 24: 857-864.

Rev Fed Arg Cardiol. 2012; **41(4)**: 261-268

Artículo Original

Predictores de mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 que reciben tratamiento con insulina

Prediction of mortality through cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients treated with insulin

Ricardo López Santi, Andrés Bolzan, Matías Re, Daniel Heffes, Sergio Alejandre, Alejandro Collia

Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 9 de julio de 2012
Aceptado después de revisión el 7 de septiembre de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Versión Online: **www.fac.org.ar/revista**

RESÚMEN

Introducción: La Diabetes Mellitus tipo 2 tiene gran impacto en Salud Pública, tanto en el análisis de morbi-mortalidad como en el de indicadores económicos.
Objetivo: Analizar la capacidad de distintas variables de predecir mortalidad en una población de pacientes tipo 2 que reciben tratamiento con insulina.
Métodos: Se incluyeron diabéticos tipo 2 ingresados al programa PRODIABA (1996-2009). Se consideró como evento la muerte y como factores de riesgo edad, sexo, colesterol (>200 mg%), triglicéridos (>150 mg%), presión arterial (PA), considerando dos niveles comparativos, a)>140-90 mmHg b)>130-80 mmHg, tabaquismo activo y antecedente de hipertensión arterial (HTA). El análisis estadístico incluyó cálculo de riesgo simple, test estratificado de Mantel Haenzsel y regresión logística multivariada.
Resultados: De los 12.147 pacientes ingresados, fallecieron 1.858, mostrando mayor frecuencia de óbitos en varones vs mujeres (17.5% vs. 13.5%) (OR: 0.71 IC95% 0.66-0.81). El nivel de PA resultó significativo como predictor de muerte >140/ 90 mmHg (OR 1.17 IC95% 1.05-1.32). El valor de PA >130/ 80 mmHg no resultó ser estadísticamente significativo (OR: 1.10 IC95% 0.90-1.12). El antecedente de HTA (OR: 1.24 IC95% 1.10-1.39), el nivel de triglicéridos >150 mg% (OR: 1.14 IC95% 1.02-1.26), el hábito de fumar (OR: 1.15 IC95% 1.02-1.29) y la edad (OR 1.05 IC95% 1.04-1.06) fueron factores estadísticamente significativos. Globalmente, el modelo multivariado predijo en un 70% (IC95.0% 0.68-0.73) la probabilidad de morir.
Conclusiones: El antecedente de HTA, la TA >140/90 mmHg, el nivel de triglicéridos >150mg%, el tabaquismo, la edad y el sexo masculino fueron predictores de mortalidad.
Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 2. Predictores de mortalidad. Indicadores económicos.

Prediction of mortality through cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients treated with insulin.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 Diabetes impacts greatly on public health: both on the morbidity and mortality analysis and the economic indicators.

Autor para correspondencia: **Dr. Ricardo G. Lopez Santi.** Calle 19 n° 2656 entre 505 y 506 Gonnet (1897). La Plata, Argentina.
e-mail: lopezsan@live.com.ar

Objectives: To establish risk factors with the ability to predict mortality in a population of type 2 diabetic patients treated with insulin.

Methods: Patients with type 2 diabetes were included in the PRODIABA program (1996 to 2009). Death was considered an event. Age, sex, cholesterol (>200 mg%), triglycerides (>150 mg%), blood pressure (BP) (a) >140/90 mm Hg (b) >130/80 mm Hg, smoking, and history of hypertension were considered risk factors.

Statistical analysis: simple risk calculation, stratified Mantel-Haenszel test and multivariate logistic regression were applied.

Results: Out of 12.147 patients, 1858 died -showing a higher frequency of deaths in men vs women (17.5% vs. 13.5%) (OR = 0.71; 95% CI, 0.66 to 0.81). The BP >140/90 mmHg was a significant predictor of death (OR = 1.17; 95% CI, 1.05 to 1.32) but not the value of BP > 130/80 mmHg (OR = 1.10; 95% CI, 0.90 to 1.12). History of hypertension (OR = 1.24; 95% CI, 1.10 to 1.39), triglyceride levels > 150 mg% (OR = 1.14; 95% CI, 1.02 to 1.26), smoking (OR = 1.15; 95% CI, 1.02 to 1.29) and age (OR = 1.05; 95% CI, 1.04 to 1.06) were statistically significant factors. Overall, the multivariate model predicted a 70% (95% CI, 0.68 to 0.73) probability of dying.

Conclusión: history of hypertension, blood pressure > 140/90 mmHg, triglycerides > 150 mg%, smoking, age and male sex were significant predictors of death.

Keywords: Type 2 Diabetes. Economic indicators. Mortality predictors.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 es un trastorno metabólico que tiene un gran impacto en la Salud Pública, tanto en el análisis de morbimortalidad como en el de indicadores económicos[1-5].

Esta realidad lleva implícita la necesidad de establecer herramientas que permitan caracterizar con sencillez poblaciones con mayores riesgos, con el objeto de optimizar la relación-beneficio tanto en el abordaje individual como poblacional.

En las últimas décadas, la tasa de prevalencia de DM tipo 2 mostró un crecimiento constante a nivel mundial, y en particular en la región de América Latina. En base a la proyección de las tasas de incidencia y prevalencia, se predice que este indicador, aumentara con mayor rapidez a causa de la obesidad creciente, la menor actividad física, el tabaquismo y la mayor expectativa de vida de la población[6-13].

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2030 se superará la cifra de 30 millones de diabéticos en América Latina y el Caribe, lo que representa un 10% de del total de pacientes esperados a nivel mundial [14,15]. Particularmente en Argentina, el informe de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) del año 2010 ha mostrado un claro aumento de la prevalencia de diabetes, sedentarismo y obesidad. A su vez, dicho informe reveló que la población más vulnerable corresponde al sector de la población con menores ingresos y menor nivel educativo.

Las complicaciones crónicas de la DM tipo 2 afectan principalmente al sistema cardiovascular, retina, riñones y nervios periféricos. Entre las complicaciones que ocasionan mayor morbimortalidad y mayor número de internaciones, las afecciones cardiovasculares se encuentran en primer lugar, con una frecuencia de 2 a 4 veces mayor que en la población de individuos que no padecen DM[16-22].

El riesgo de complicaciones crónicas aumenta con el estado de hiperglucemia sostenida y con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, en especial la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia[23-27]

Varios estudios han demostrado que el tratamiento intensivo de los factores de riesgo cardiovascular y la implementación de programas de control y prevención de las complicaciones de la DM conducen a un incremento de la expectativa de vida de estos pacientes[27-38].

La aplicación de estas medidas representa un desafío sanitario, dentro del contexto de una oferta de recursos que usualmente está por debajo de la demanda real. En la búsqueda de optimizar la utilización de los mismos con la mejor relación costo-beneficio posible, es importante identificar adecuadamente aquellos pacientes que presentan mayor riesgo de padecer complicaciones y destinar a ellos todas las acciones de prevención posibles.

En este sentido, se han diseñado herramientas que contemplan distintos factores de riesgo y que han sido validadas para las diferentes regiones del mundo. Actualmente, se encuentra disponible una propuesta desarrollada recientemente por la OMS para ser aplicada a la población general. Sin embargo, es apropiado establecer cuáles son los factores que predicen eventos en poblaciones particulares, dado que algunas variables pueden tener implicancias diferentes a las esperadas.

Cabe destacar la importancia que tienen los registros, que en ciertos aspectos brindan información muy útil al momento de la toma de decisiones. En este campo pueden marcar interesantes diferencias con los grandes estudios aleatorizados, que muchas veces concentran una población muy homogeneizada debido a los criterios de selección que utilizan.

OBJETIVO

Analizar la capacidad de distintas variables (antecedentes, medidas biofísicas y bioquímicas) de predecir mortalidad en una población de pacientes tipo 2 que reciben tratamiento con insulina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se desarrolló un estudio observacional, retrospectivo.

La población de estudio estaba representada por los pacientes con DM tipo 2, incluidos en el programa PRODIABA (Programa de Diabetes) del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, durante el período 1996-2009; fueron seleccionados los pacientes que cumplían con el criterio de calidad de los datos, entendido como aquellos casos en que se disponía del 100% de las variables requeridas para ser utilizadas en un modelo predictivo.

Como fuente de análisis, se registraron los valores clínicos de la primera evaluación del paciente, correspondientes al ingreso del paciente al programa.

De esta manera, se obtuvo una población de 12.147 pacientes con DM tipo 2 en los que se consideró como evento la muerte y, como factores de riesgo, la edad, el género, el nivel de colesterol (>200 mg%), el nivel de triglicéridos (>150 mg%), la tensión arterial; considerando para el análisis dos niveles comparativos, a) primer nivel: >140-90 mm Hg b) segundo nivel: >130-80 mm Hg; el tabaquismo activo y el antecedente de hipertensión arterial (HTA) referida en el interrogatorio la entrevista. Todas las determinaciones de bioquímica clínica se realizaron en plasma, en condiciones de ayuno.

El diseño del estudio se construyó sobre la hipótesis de que aquellos pacientes con DM tipo 2 que presentan uno o más de los factores analizados poseen mayor riesgo de muerte. Para poner a prueba esta hipótesis, se desarrolló un modelo inicial de regresión logística.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon las distribuciones de frecuencia de todas las variables, estimándose además los estadísticos de tendencia central y de dispersión en el caso de variables continuas. Las variables ordinales se convirtieron a binarias. Inicialmente se procedió a realizar un análisis univariado de todas las variables. El nivel de confianza de todas las pruebas fue del 95%. Se puso a prueba la asociación entre cada factor y el evento muerte.

El análisis preliminar univariado incluyó el cálculo de riesgo simple y el test estratificado de Mantel-Haenzsel para algunas pruebas y regresión logística simple. Aquellos descriptores cuyo valor de p resultara significativo para un nivel de alfa < 0.05 fueron incluidos en el modelo multivariado. Se exploraron factores confusores a partir de los valores de los coeficientes β, considerando como punto de corte una variación >19%. La discriminación y la calibración se obtuvieron mediante el test de Hosmer-Lemeshow y la obtención de la curva de característica operativa del receptor (ROC) construida para la probabilidad predicha por el modelo. Las covariables potencialmente fuera de tendencia e influyentes se calcularon mediante Delta chi cuadrado y Delta Beta, respectivamente. Se obtuvieron los gráficos respectivos, aplicándose el modelo con y sin las covariables potencialmente influyentes. Se emplearon los paquetes estadísticos Stata 10.0 y SPSS 16.0.

RESULTADOS

En la **Tabla 1** se muestran las características iniciales de la población de estudio y su distribución en relación a las diferentes variables. La población analizada estaba compuesta por 12.147 pacientes con DM tipo 2 que recibían tratamiento con insulina, con edad promedio de 55.2 años (± 9.47), predominio del género femenino (55.4%), 26% de tabaquismo activo, 55.4% de hipertensos diagnosticados, 49.2% con presión arterial por encima de las metas establecidas de 130/80 mm Hg ó 24.5% por encima de 140/90 mm Hg, 58.8% de pacientes con niveles de colesterol total superiores a 200 mg% y 48.1% con niveles de triglicéridos superiores a 150 mg%.

En relación al evento muerte, 1.858 pacientes (15.3%) fallecieron durante el seguimiento (**Tabla 2**).

La distribución entre géneros mostró mayor frecuencia de óbitos en los varones que en las mujeres (17.5% vs. 13.5%) (*Odds-ratio* [OR]: 0.73; IC del 95%: 0.66-0.81).

TABLA 1.

Distribución de la población diabética estudiada (N = 12.147) en el programa PRODIABA, 1996-2009.

Variable	Frecuencia	
	N	%
Edad (años); media (DE)	55.2 (9.47)	
Género		
Varones	5.420	44.6
Mujeres	6.727	55.4
Antecedentes de HTA		
Si	6.730	55.4
No	5.417	44.6
Tabaquismo		
Fumadores	3.226	26.6
No fumadores	8.921	73.4
Presión arterial		
>140-90 mm Hg	2.974	24.5
≤140-90 mm Hg	9.173	75.5
>130-80 mm Hg	5.975	49.2
≤130-80 mmHg	6.172	50.8
Colesterol		
Elevado (>200 mg%)	7.147	58.8
Normal (≤200 mg%)	5.000	41.2
Triglicéridos		
Elevado (>150 mg%)	6.299	48.1
Normal (≤150 mg%)	5.848	51.9

HTA: Hipertensión Arterial.

TABLA 2.
Distribución de la población de acuerdo al evento muerte.

	TOTAL (n = 12.147)	VARONES (n =5.420)	MUJERES (n = 6.727)
Fallecidos n (%)	1.858 (15.3)	950 (17.5)	908 (13.5)
Vivos n (%)	10.289 (84.7)	4.470 (82.5)	5.819 (86.5)

TABLA 3.
Análisis univariado de factores de riesgo frente al evento muerte. Población diabética del programa PRODIABA, 1996-2009. Test de Mantel Haenzsel.

Factor	Pr	Pe	Po	OR	IC del 95%	P
Género masculino	44.6	17.5	13.5	0.73	0.66-0.81	>0.05
Antecedente de HTA	55.4	17.5	12.5	1.48	1.33-1.64	000
Tabaquismo	26.6	16.2	14.9	1.09	0.98-1.22	>0.05
Presión arterial alta	24.5	18.6	14.2	1.37	1.23-1.53	000
Colesterol elevado	58.8	15.9	14.3	1.13	1.02-1.25	000
Triglicéridos elevados	51.9	16.3	14.1	1.13	1.02-1.25	000

Pr: prevalencia, **Pe**: prevalencia en expuestos, **Po**: prevalencia en no expuestos.

La media de edad de los óbitos (4 años) fue significativamente mayor que la de los pacientes que permanecieron vivos (t=4.0; p <0.01), con una media de 59 años (± 8.9) para los pacientes fallecidos y de 54.5 (±9.4) para los pacientes no fallecidos. La edad fue un predictor de muerte estadísticamente significativo (OR: 1. 05; IC del 95%: 1.04-1.06), ajustando para el resto de las covariables.

En las **Tablas 3 y 4** se muestra el análisis univariado y multivariado, respectivamente.

La prevalencia del antecedente de HTA fue 55.4%. La prevalencia de muerte en aquellos pacientes con antecedente de HTA fue 17.5%, mientras que para los pacientes sin antecedente de HTA dicha prevalencia fue 12.5%. En el análisis univariado, la razón de prevalencias mostró diferencia estadísticamente significativa (OR: 1.48; IC del 95%: 1.33-1.64) (**Tabla 2**).

El valor medio de presión arterial máxima en los pacientes fallecidos fue 135.8 mm Hg (±19.4; IC del 95%: 134.9-133.4), y el mínimo fue 81.5 mm Hg (±11.6; IC del 95%: 81-82). Para los pacientes vivos, estos valores fueron: 133 mm Hg (±18.7; IC del 95%: 132.7-133.4) y 80.6 mm Hg (±11.5; IC del 95%: 80.3-80.8) para los valores máximos y mínimos, respectivamente; estas diferencias fueron estadísticamente significativas (t = 4.0; p<0.00 sistólica y t = 3.2; p<0.00 diastólica), con una diferencia media de 2.7 mm Hg para la presión arterial sistólica y de 0.9 mm Hg para la diastólica. El riesgo de muerte fue mayor en aquellas personas que presentaban presión arterial alta, por encima de los 140-90 mm Hg (OR: 1.37; IC del 95%: 1.23-1.53). Para este nivel de corte, la presión arterial alta mostró una prevalencia en la población estudiada del 24.5% (18.6% para los pacientes fallecidos y 14.2% para aquellos no fallecidos). Para el segundo nivel de corte, la presión arterial mantuvo una prevalencia de 49.2% (prevalencia de 17% para los pacientes fallecidos).

En el modelo multivariado (**Tabla 4**), el nivel de presión arterial resultó estadísticamente significativo como predictor de muerte para el primer nivel, con punto de corte en 140/90 mm Hg (OR: 1.17; IC del 95%: 1.05-1.32). En tanto, el segundo nivel de presión arterial, con punto de corte en 130/80 mm Hg, no resultó estadísticamente significativo para la predicción de muerte (OR: 1.10; IC del 95% 0.90-1.12) luego de ser ajustado para el resto de las covariables. El antecedente de HTA fue estadísticamente significativo (OR: 1.24; IC del 95%: 1.10-1.39).

El nivel de colesterol mostró una prevalencia de 58.8% por sobre el valor de 200 mg%, con diferencias estadísticamente significativas (t = 5.1; p = <0.01 en los niveles medios séricos entre los pacientes fallecidos (223 mg%; DS: 55.1; IC del 95%: 221.2-226.2) y los pacientes que permanecieron vivos (217.3 mg%; DS: 48.5; IC del 95%: 216.4-218.3). La prevalencia de muerte en el grupo con colesterol elevado fue 15.9% versus 14.3% en los pacientes no fallecidos (OR: 1.13; IC del 95%: 1.02-1.25). En el modelo multivariado, el nivel de colesterol no fue un factor significativo en la predicción de muerte (OR: 1.05; IC del 95%: 0.94-1.17) (**Tabla 4**).

El nivel medio de triglicéridos mostró diferencia estadísticamente significativa (t = -3.7; p = 0.004) entre los pacientes fallecidos (media: 185.7; IC del 95%: 179.8-191.6) y los no fallecidos (media: 173.5; IC del 95%: 170.4-176.7). En el modelo multivariado, el riesgo de muerte en el grupo con nivel de triglicéridos por encima de 150 mg% fue estadísticamente significativo luego de ajustarlo para el resto de las covariables (OR: 1.13; IC del 95%: 1.02-1.26) (**Tabla 4**).

El análisis del factor tabaquismo, con una prevalencia de 26.6% en la población estudiada, mostró que el 16.2% de los fumadores falleció, mientras que fallecieron 14.9% de los no fumadores; por lo tanto, este factor no implicó mayor riesgo de muerte para los fumadores con respecto a los no fumadores (OR: 1.09; IC del 95%: 0.98-1.22). Sin embargo, en el análisis multivariado, el tabaquismo resultó un factor significativo. Se estableció un riesgo de muerte de 15% (OR: 1.15; IC del 95%: 1.02-1.29) en los fumadores, ajustado para el resto de las covariables.

Globalmente, el modelo multivariado predijo en un 70% (IC del 95%: 0.68-0.73) la probabilidad de muerte para aquellos pacientes que efectivamente fallecieron (**Figura 1**).

TABLA 4.
Análisis multivariado de factores de riesgo frente al evento muerte. Población diabética del programa PRODIABA, 1996-2009.

	Coeficiente Beta	Error estándar	Wald	gl	P Sig.	Exp(B)	IC del 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Presión arterial alta	0.162	0.058	7.870	1	0.005	1.176	1.050	1.317
Antecedente de HTA	0.217	0.059	13.383	1	0.000	1.24	1.106	1.394
Colesterol elevado	0.051	0.055	0.864	1	0.353	1.053	0.945	1.173
Triglicéridos Elevados	0.129	0.054	5.733	1	0.017	1.138	1.024	1.265
Tabaquismo	0.138	0.058	5.660	1	0.017	1.148	1.025	1.286
Edad	0.053	0.003	326.382	1	0.000	1.054	1.048	1.060
Género*	-0.338	0.052	42.352	1	0.000	0.713	0.644	0.789
Constante	-4.372	0.190	529.894	1	0.000	0.013		

* masculino. Prueba de Hosmeer-Lemeshow = 5.83 p = 0.66

DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo no se contraponen con la validez de los puntajes de riesgo habitualmente utilizados. Estos últimos se aplican al paciente individual, en quien tratan de establecer su nivel de riesgo de padecer un evento, mientras que los resultados de esta observación en una población definida, abordan el conjunto dejando entrever qué medidas sanitarias podrían tener impacto en la reducción de la mortalidad[39,40,41].

Sin lugar a dudas la hipertensión arterial ocupa en este análisis un lugar central.

Al momento de ingresar al programa, la mitad de los pacientes presentaba cifras superiores a las metas aceptadas para el manejo del paciente diabético, y más de la mitad tenía diagnóstico previo de hipertensión arterial[42,43]. Este dato corrobora de manera irrefutable la relación clínica entre ambas patologías[44,45].

Tanto el antecedente de ser portador de hipertensión arterial, como el ingresar con niveles de presión arterial por encima de 140/90 mm Hg, definieron una población de claro riesgo sobre la cual deberían volcarse estrategias de prevención (plan alimentario, actividad física y cesación tabáquica) así como de adecuado control mediante recursos farmacológicos. Podría ser complementaria de este análisis, la observación de la relación entre los niveles de presión arterial expresados como variable continua, y la mortalidad. Por ese motivo, se considera que asignar relevancia a los niveles de presión arterial con valor de corte de 140/90 mm Hg, no implica que los valores menores no tengan significación para el paciente individual. Sin embargo, el concepto acuñado en relación a la meta de cifras inferiores a 130/85 mm Hg que deberían alcanzar los pacientes diabéticos, propuesto por el Estudio HOT[46], ha comenzado a ser reevaluado a partir de los aportes realizados por éste y otros ensayos como el estudio ACCORD[47-52].

Los resultados referentes a los lípidos presentan aristas particulares. Por un lado, si bien el análisis univariado mostró diferencias significativas entre los pacientes vivos y fallecidos, resulta llamativa la aparente escasa relevancia de los niveles de colesterol total por encima de 200 mg% en el análisis multivariado. Probablemente, de haberse encontrado disponibles los datos de las fracciones HDL y LDL, hubiera sido posible realizar un mejor análisis de las mismas para detectar mayor peso como predictor. Como contraparte, la importancia adquirida por las cifras de triglicéridos superiores a 150 mg%, refuerza el concepto de riesgo ya expuesto en la definición de Síndrome metabólico[53,54] y otros estudios[55-63].

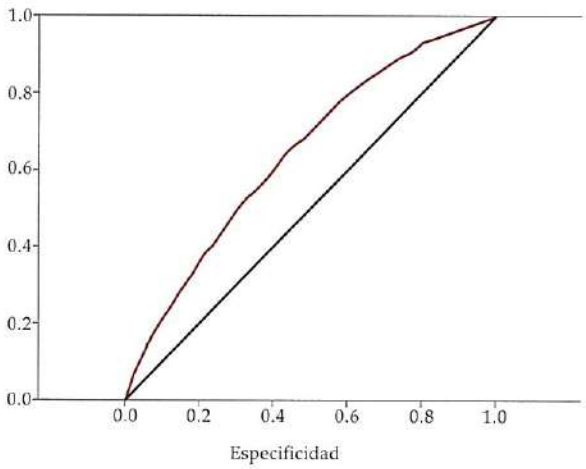


FIGURA 1.
Curva COR. Probabilidad predicha por el modelo. Área bajo la curva: 0.70; IC del 95%: 0.68-0.73
Los segmentos diagonales son producidos por los empates

El tabaquismo dificulta el control de la hipertensión arterial al provocar vasoconstricción a través del aumento de catecolaminas circulantes. Además, presenta un efecto deletéreo sobre el sistema cardiovascular al facilitar la oxidación de LDL pequeñas y densas, y al aumentar la resistencia a la insulina, lo que incrementa la incidencia de diabetes mellitus y dificulta el control metabólico. Es un factor de riesgo presente en todos los puntajes habitualmente utilizados y además, representa el único factor totalmente erradicable. La prevalencia de fumadores activos en esta población fue inferior a la observada en la población general, a través de la ENFR. Sin embargo, al aparecer como un predictor de mortalidad en el modelo ajustado para el resto de las covariables, obliga a fortalecer las acciones en este campo. En el abordaje individual de pacientes diabéticos o hipertensos, se suele hacer mayor hincapié en el alcance de las metas de variables bioquímicas (glucemia o HbA1c) o biométricas (presión arterial), que en un aspecto central del manejo del riesgo global, tal como la cesación tabáquica. Esta situación puede verse agudizada por la escasez de equipos multidisciplinarios en el manejo de estos pacientes y, en especial, de recurso humano abocado a las estrategias de cesación. Al igual que en el análisis relativo a la hipertensión arterial, en este campo se justifican las medidas sanitarias para abordar la problemática de la cesación tabáquica. Ello implica no solo el acceso a recursos farmacológicos, sino además la formación de equipos de salud con la capacitación adecuada[64,65].

La edad y el género masculino ya se encuentran incorporados en los puntajes de riesgo como variables no modificables, que en este caso particular, permiten definir un grupo poblacional al cual se debe prestar especial interés.

Particularmente acerca de la edad, se aprecia que el promedio en los pacientes fallecidos es inferior a 60 años, lo que implica una etapa vital laboralmente activa. Este dato es de especial importancia desde la perspectiva de las acciones que se pueden implementar en los lugares de trabajo, tales como un plan alimentario adecuado, espacios 100% libres de humo de tabaco y pausas saludables para realizar actividad física.

De acuerdo al presente análisis, se podría establecer una estrategia racional para el manejo de los pacientes con DM tipo 2 que reciben tratamiento con insulina, sobre la base de medidas sanitarias tendientes a:

- Controlar la hipertensión arterial: intensificando campañas de detección y facilitando el acceso al tratamiento farmacológico, tomando como meta una presión arterial inferior a 140/90 mm Hg.
- Controlar el tabaquismo activo y pasivo: sustentando la capacitación en cesación tabáquica de los equipos de salud, la educación del paciente y su entorno familiar, y promoviendo los hogares libres de humo.

CONCLUSIONES

El modelo asignó una probabilidad de muerte de 70% a las personas que presentaron el evento, medido a partir de la curva COR. Los predictores estadísticamente significativos de muerte en esta población de pacientes diabéticos fueron: el antecedente de hipertensión arterial, los niveles de presión arterial por encima de 140/90 mm Hg, el nivel de triglicéridos en sangre por encima de 150 mg%, el tabaquismo, la edad y el género masculino.

Estas observaciones son de utilidad para el desarrollo de una estrategia tendiente a disminuir la mortalidad de los pacientes con DM tipo 2 que reciben tratamiento con insulina. Tal estrategia debería basarse en el adecuado control de la hipertensión arterial, reconocer la importancia del control de la hipertrigliceridemia y generar acciones en el paciente individual para inducir la cesación tabáquica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caporale EC, Calvo H, Gagliardino JJ. Costos de atención médica de personas con diabetes anterior y posterior a su hospitalización en Argentina. Rev Panam / Pan Am J Public Health **2006**; 20: 361-368.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care **1998**; 21:1414-1413.
3. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care **2004**; 27: 1047-1053.
4. Eurich DT, Gamble JM, Simpson SH, et al. The darkening cloud of diabetes. Diabetes Care **2008**; 31 (11): 2136-2142.
5. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. American Diabetes Association. Diabetes Care 1998; 21 (2): 296-309.
6. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. Diabetes Care **2000**; 23: 1278-1283.
7. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. The continuing increase of diabetes in the US. Diabetes Care **2001**; 24 (2): 412.
8. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. JAMA **2001**; 286: 1195-1200.
9. Burke JP, Williams K, Gaskill SP, et al. Rapid rise in the incidence of type 2 diabetes from 1987 to 1996: results from the San Antonio Heart Study. Arch Intern Med **1999**; 159: 1450-1456.
10. Stovring H, Andersen M, Beck-Nielsen H, et al. Rising prevalence of diabetes: evidence from a Danish pharmacoepidemiological database. Lancet **2003**; 362: 537-538.
11. Fox CS, Pencina MJ, Meigs JB, et al. Trends in the incidence of type 2 diabetes mellitus from the 1970s to the 1990s: the Framingham Heart Study. Circulation **2006**; 113: 2914-2918.
12. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, et al. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960–1994. Int J Obes Relat Metab Disord **1998**; 22: 39-47.
13. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. JAMA **1994**; 272: 205-211.
14. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. Diabet Med **1997**; 14 Suppl 5: S1-85.
15. Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, et al. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. Population Health Metrics **2010**; 8: 29.
16. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care **2010**; 33; supl 1: S62-S69.
17. UKPDS: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet **1998**; 352 (9131): 854-865.
18. Kahn R, Alperin P, Eddy D, Borch-Johnsen K; Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. Lancet **2010**; 375 (9723): 1365-1374.
19. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. DECODE Study Group on behalf of the Europe Diabetes Epidemiology Study Group. BMJ **1998**; 317 (7155): 371-375.

20. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Increasing Cardiovascular Disease Burden Due to Diabetes Mellitus The Framingham Heart Study. Circulation **2007**; 115: 1544-1550.
21. Fuster V, Ibañez B. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Rev Esp Cardiol **2008**; Supl 8: 35C-44C.
22. American Diabetes Association. Diagnosis and classfication of diabetes mellitus. Diabetes Care **2012**; 35 (Suppl 1): S64-S71.
23. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet **2010**; 376: 419-430.
24. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med **2010**; 363: 233-244.
25. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med **2008**; 358: 2545-2559.
26. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). Arch Intern Med **2009**; 169: 1307-1316.
27. ACCORD Study Group. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med **2011**; 364 (9): 818-828.
28. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. American Diabetes Association. Diabetes Care **1998**, 21 (2): 296-309.
29. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al: 10-Year Follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med **2008**; 359: 1577-1589.
30. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med **2009**; 360 (2): 129-139.
31. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year Follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med **2008**; 359 (15): 1577-1589.
32. ADVANCE Collaborative Group. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med **2008**; 358: 2560–2572.
33. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med **2004**; 141 (6): 421-431.
34. Stettler C, Allemann S, Jüni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. Am Heart J **2006**; 152 (1): 27-38.
35. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care **2009**; 32 (1): 187-192.
36. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, et al. Intensive Glucose Lowering Therapy Reduces Cardiovascular Disease Events in VADT Participants with Lower Calcified Coronary Atherosclerosis. Diabetes **2009**; 58 (11): 2642-2648.
37. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia **2009**; 52 (11): 2288-2298.
38. Introduction: The American Diabetes Association's (ADA) evidence-based practice guidelines, standards, and related recommendations and documents for diabetes care. Diabetes Care **2012**; 35 (S1): S1-S2.
39. Coleman K, Austin BT, Brach C, et al. Evidence on the chronic care model in the new millennium. Health Aff (Millwood) **2009**; 28 81): 75-85.
40. Shojania KG, Ranji SR, McDonald KM, et al. Effects of quality improvement strategies for type 2 diabetes on glycemic control: a meta-regression analysis. JAMA **2006**; 296 84): 427-440.
41. Davidson MB. How our current medical care system fails people with diabetes: lack of timely, appropriate clinical decisions. Diabetes Care **2009**; 32: 370-372.
42. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA **2003**; 289 819): 2560-2572.
43. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet **2002**; 360 (9349): 1903-1913.
44. UKPDS: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ **1998**; 317 (3160): 703-713.
45. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ **2000**; 321: 412-419.
46. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet **1998**. 351: 1755-1762.
47. ACCORD Study Group. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med **2010**; 362: 1575-1585.
48. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet **2007**; 370 (9590): 829-840.
49. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA **2010**; 304 (1): 61-68.
50. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, et al. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. Nat Clin Pract Nephrol **2007**; 3 (8): 428-438.
51. HOPE: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet **2000**; 355 (9200): 253-259.
52. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet **2002**; 359 (9311): 1004-1010.
53. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA **2001**; 285 (19): 2486-2497.
54. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation **2004**; 110 82): 227-239.
55. ALLHAT The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA **2002**; 288 (23): 2981-2997.
56. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al oh behalf of Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet **2005**; 366 (9493): 1267-1278.
57. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R; et al. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-

controlled trial. Lancet **2003**; 361 (9374): 2005-2016.

58. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. Diabetes Care **2006**; 29 (6): 1220-1226.
59. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2.532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). Diabetes Care **2005**; 28: 1151-1157.
60. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes Care **2006**; 29 (7): 1478.1485.
61. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al on behalf of 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 (9435): 685-696.
62. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S, et al. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. Ann Intern Med **2006**; 145 (7): 520-530.
63. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. Diabetes Care **2008**; .31 84): 811-822.
64. Ornstein S, Nietert PJ, Jenkins RG, et al. Improving diabetes care through a multicomponent quality improvement model in a practice-based research network. Am J Med Qual **2007**; 22 (1): 34-41.
65. Siminerio LM. Implementing diabetes self-management training programs: breaking through the barriers in primary care. Endocr Pract **2006**; 12 (Suppl. 1): 124-130.

Rev Fed Arg Cardiol. 2012; **41(4):** 269-276

Artículo Original

1995-2010: Estudio comparativo de factores de riesgo cardiovascular en jóvenes universitarios

A Comparative Study of Cardiovascular Risk Factors in College Students, 1995-2010

María Fortino, Laura Modini, Alicia Zurbriggen, David Folonier

Laboratorio de Estudio de Enfermedades Metabólicas Relacionadas con la Nutrición.
Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas.
Universidad Nacional del Litoral. Ciudad Universitaria. Santa Fe. Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 30 de julio de 2012
Aceptado después de revisión el
24 de septiembre de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Versión Online: **www.fac.org.ar/revista**

RESÚMEN

Introducción y objetivos: Los estilos de vida desacertados junto a los factores genéticos son los principales generadores de enfermedad cardiovascular. El objetivo fue analizar los factores de riesgo cardiovascular en una población de jóvenes universitarios y compararla con otra semejante evaluada 15 años atrás (1995-2010).

Métodos: Se estudiaron en la Universidad Nacional del Litoral (Santa Fe, Argentina), 337 alumnos (1995: n=185. 2010: n=152) de ambos sexos y edades 20-25 años. Se evaluó: peso, talla, tensión arterial, perfil lipídico y glucemia. Se encuestó sobre hábitos (cigarrillo y actividad física) y antecedentes familiares (enfermedad cardiovascular, diabetes y dislipemias).

Resultados: Al analizar comparativamente 2010 vs 1995, el grupo actual mostró niveles significativamente inferiores de glucemia, colesterol total y fracciones; superiores de triglicéridos; relación triglicéridos/lipoproteína de alta densidad e índice de masa corporal, y semejantes de tensión arterial. El porcentaje de individuos con factores de riesgo registró: descenso en colesterol (20% vs 7.5%; p<0.001) y lipoproteína de baja densidad (18.9% vs 5.5%; p<0.001), colesterol no HDL (-3.4%) y glucemia (-1.7%); aumento en lipoproteína de alta densidad (+12.5%), triglicéridos (+0.7%) y relación entre ambos (+2.9%), tensión arterial (+1%) e índice de masa corporal (+4%). El sedentarismo disminuyó (61% vs 85%; p<0.002) y el hábito tabáquico aumentó (23% vs 13%; p<0.002), mientras los antecedentes familiares permanecieron elevados (86% vs 89%).

Conclusiones: Aunque existen cambios positivos en algunos factores de riesgo, otros no se modifican o incluso empeoran. Resulta indispensable incrementar los esfuerzos destinados a diseñar e implementar estrategias para la prevención de enfermedad cardiovascular en jóvenes.

Palabras Claves: Factores de riesgo cardiovascular. Estilos de vida. Perfil lipídico. Glucemia. Tensión arterial.

Autor para correspondencia: **Dra. María Alejandra Fortino.** Francia 3763. Santa Fe (3000), Argentina.
e-mail: afortino@fbcb.unl.edu.ar

A Comparative Study of Cardiovascular Risk Factors in College Students, 1995-2010.

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Unhealthy lifestyles along with genetic factors are the main cause of cardiovascular disease. The aims were to analyze cardiovascular risk factors in a university student population and to compare them with those from a similar population that was evaluated 15 years ago (1995-2010).

Methods: This study was developed at the Universidad Nacional del Litoral (Santa Fe, Argentina). A total of 337 students (n1995=185, n2010=152) of both sexes, aged between 20 and 25 years were evaluated considering the following characteristics: weight, height, blood pressure, lipid profile and blood glucose. The students were surveyed about their habits (smoking and physical activity) and family history (cardiovascular disease, diabetes and dyslipidemia).

Results: The comparative analysis (2010 vs. 1995) showed that the current group has no difference in blood pressure while glucose and low density lipoprotein, high density lipoprotein, total cholesterol and non-HDL cholesterol were significantly lower. Triglycerides, triglycerides/HDL ratio and body mass index were higher. In the percentage of individuals with risk factors the following was found out: cholesterol (20% vs. 7.5%, p<0.001), LDL (18.9% vs 5.5%, p<0.001), a decrease of non-HDL cholesterol (-3.4%) and hyperglycemia (-1.7%), an increase of HDL (+12.5%), triglycerides (+0.7%) and Triglycerides/HDL ratio (+2.9%). Blood pressure was increased (1%) and also BMI (4%). Inactivity decreased (61% vs 85%, p<0.002) and the smoking habit increased (23% vs 13%, p<0.002). Family history remained high (86% vs 89%).

Conclusions: Although there are positive changes in some risk factors, others remain unchanged or are even worse. These results indicate that efforts are essential for designing and implementing strategies to prevent cardiovascular disease in young people.

Keywords: Cardiovascular risk factors. Lifestyle. Lipid profile. Glucose. Blood pressure.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) están entre las principales causas de morbimortalidad en el mundo, razón por la cual la investigación de factores de riesgo (FRCV) se ha convertido en un campo importante en epidemiología. La identificación de conductas que contribuyen a la aparición o disminución de las ECV constituye uno de los pilares en la prevención y las estrategias primordiales se basan en mejorar la dieta y los estilos de vida[1-3]. La OMS considera como FRCV principales y modificables al tabaquismo, el sedentarismo, la dieta, la diabetes mellitus (DM), las dislipidemias y la hipertensión arterial (HTA)[4-6]. En Argentina las muertes por ECV y diabetes representaron el 33.0% del total de defunciones en 2010[7], a pesar que el Ministerio de Salud inició la vigilancia epidemiológica mediante las Encuestas Nacionales de Factores de Riesgo (ENFR) 2005 y 2009[8,9].

Durante la niñez y adolescencia ya pueden detectarse FRCV como dislipemias u obesidad cuyo mantenimiento en la etapa adulta ha sido probado, indicando que la detección y prevención deben iniciarse tan precozmente como sea posible[10,11]. En la población joven los patrones dietéticos, de actividad física y el hábito tabáquico constituyen pilares fundamentales a trabajar, ya que una vez establecidos resultan más difíciles de modificar en la vida adulta. Usualmente los jóvenes no presentan manifestaciones clínicas y se consideran sanos, aunque pueden presentar FRCV. Los universitarios han sido señalados como una población de interés por razones tales como la edad, el nivel educativo, los estilos de vida asociados a muchas horas de estudio y asistencia a clases, entre otras. Particularmente los estudiantes de la salud tienen posibilidad, en un futuro próximo, de aplicar sus conocimientos en la sociedad. Sin embargo, en nuestro país las publicaciones son escasas[12,13] y se necesita un mayor conocimiento sobre la evolución de los FRCV en nuestros jóvenes.

Los estudios transversales repetidos en el tiempo son la estrategia más utilizada para analizar y evaluar tendencias en FRCV[14]. Siguiendo esta línea, la presente investigación estudió los FRCV en universitarios de Santa Fe (Argentina) y los comparó con otra población semejante evaluada 15 años atrás.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico de corte transversal en dos grupos poblacionales semejantes: 1994-1995 (Grupo A) y 2009-2010 (Grupo B). Incluyó 336 universitarios de tercer año, con edades entre 20-25 años. El Grupo A (55 varones y 130 mujeres) estudiaba Bioquímica y el Grupo B (53 varones y 98 mujeres) Bioquímica y Medicina, presentando ambas carreras similares exigencias de cursado y horas de estudio. Todos fir-

maron un consentimiento informado.
El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas y por la Universidad Nacional del Litoral (CAI+D 2009, 12B-049).

Instrumentos

Encuesta: se recabó información sobre edad, sexo, actividad física, hábito tabáquico y antecedentes familiares.
Mediciones clínicas: peso y talla, con ropa ligera y sin zapatos; *índice de masa corporal* (IMC); *circunferencia abdominal* (CA), en el punto medio de la distancia entre la última costilla y la cresta ilíaca; *tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD)*, una medición tras 10 minutos de reposo sentados, sin haber consumido café o cigarrillos los 30 minutos previos.
Mediciones bioquímicas: en muestras de sangre obtenidas a primera hora de la mañana con ayuno de 12-14hs se cuantificó por métodos enzimáticos: colesterol total (C), colesterol HDL (HDL), triglicéridos (TG) y glucosa (G). Mediante cálculo se determinó: colesterol LDL (LDL) por fórmula de Friedewald; colesterol no HDL (C no HDL) por diferencia entre C y HDL; y relación TG/HDL.

Criterios de clasificación

Perfil lipídico: deseables: TG<150mg/dl, C<200mg/dl, LDL<130mg dl, HDL>40mg/dl hombres y >50mg/dl mujeres, C no HDL<190mg/dl; relación TG/HDL<3[15].
Glucemia: deseable 70-100mg/dl, alterada 100-125mg/dl, diabetes ≥126mg/dl[16,17].
Tensión arterial (TA): normal: TAS<120 mmHg; TAD<80 mmHg[18].
IMC: *bajo peso* (<18 Kg/m²), *peso normal* (18-24.9 Kg/m²), *sobrepeso* (25-29.9 Kg/m²), *obesidad* (≥30 Kg/m²)[19].
Circunferencia abdominal: se evaluó el Riesgo Cardiovascular asociado como *aumentado:* hombres ≥94cm y mujeres ≥80cm; *muy aumentado:* hombres ≥102cm y mujeres ≥88cm[15].
Actividad física: según OMS: *adecuada* ≥150 minutos de actividad moderada o 75 minutos de *actividad intensa* semanales[20]. Se consideró *sedentarismo* <120 minutos semanales regulares de actividad moderada.
Hábito tabáquico: se clasificó en fumadores y no fumadores.
Antecedentes familiares: dislipemia, HTA, obesidad y DM2. Se catalogaron como primarios (madre, padre, hermanos) y secundarios (abuelos, tíos).

Análisis estadístico

Los resultados para cada grupo se expresaron como promedios ± desviación estándar para variables cuantitativas y como porcentajes para las cualitativas. Los promedios entre grupos se compararon mediante la prueba t de Student y los porcentajes mediante el estadístico Z. Para cada FRCV se calculó la prevalencia. Para medir el grado de relación lineal entre dos variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (P). El nivel de significación estadística fue p<0.05. Los datos fueron analizados mediante el programa SSPS (v.17).

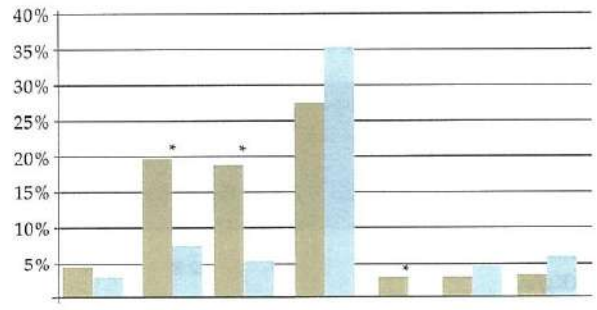
TABLA 1.
Cambios registrados en el perfil cardiovascular de las poblaciones universitarias estudiadas: Grupo A (1994-1995) y Grupo B (2009-2010).

	Grupo A (n = 185)		Grupo B (n = 151)		
	Promedio	DE	Promedio	DE	p
IMC (Kg/m²)	22.1	3.5	22.8	2.8	0.049
PAS (mmHg)	117.9	9.9	113.6	10.6	0.6996
PAD (mmHg)	72.9	9.1	70.3	9.0	0.7240
Glucosa (mg/dl)	83.0	10.0	78.6	10.3	0.0002
Triglicéridos (mg/dl)	74.0	36.0	82.0	34.8	0.0432
Colesterol total (mg/dl)	174.6	33.7	156.2	29.4	<0.0001
LDL (mg/dl)	104.5	31.5	89.2	25.9	<0.0001
HDL (mg/dl)	53.8	10.7	50.6	11.9	0.0118
Colesterol no HDL (mg/dl)	120.8	23.0	105.6	17.5	<0.0001
Relación TG/HDL	1.5	0.9	1.7	0.9	0.0128

DE: desviación estándar; **HDL:** colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; **IMC:** índice de masa corporal; **LDL:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; **n:** número de individuos; **PAD:** presión arterial diastólica; **PAS:** presión arterial sistólica; **TG/HDL:** relación entre los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

RESULTADOS

Grupo A (GA): 22.5 ± 2.1 años; 70.3% mujeres y 29.7% varones.
Grupo B (GB): 22.1 ± 2.6 años; 64.9% mujeres y 35.1% varones.
Los datos del Grupo A fueron relevados de nuestros archivos y analizados nuevamente de acuerdo a la definición de los criterios de clasificación actuales.
La **Tabla 1** resume los promedios de las variables clínicas y bioquímicas para ambas poblaciones y su comparación. Se analizó la prevalencia de FRCV plasmáticos (**Figura 1**) y los FRCV personales (**Figura 2**) como porcentaje de estudiantes en cada grupo que no cumple con los criterios establecidos.
Glucemia. GB registró un promedio significativamente menor (**Tabla 1**) y una prevalencia de hiperglucemia más baja (–1.7%) (**Figura 1**). Los promedios alterados resultaron se-



	Glu	CT	LDL	HDL	CnoHDL	TG	TG/HD
Grupo A:	4.7%	20.0%	18.9%	27.6%	3.0%	3.0%	3.2%
Grupo B:	3.0%	7.5%	6.4%	35.4%	0.0%	4.8%	6.1%

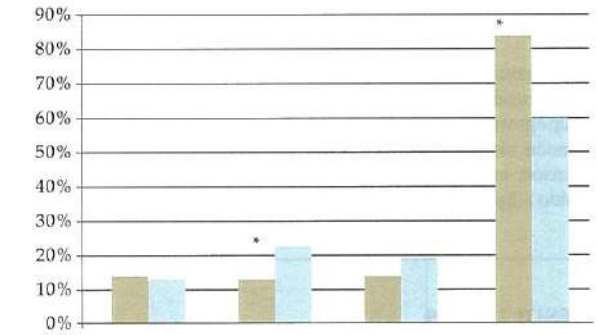
Grupo A: estudiantes años 1994-1995

Grupo B: estudiantes años 2009-2010

FIGURA 1.

Prevalencia de factores de riesgo cardiometabólicos plasmáticos.

(*) Indica diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$) entre ambos grupos. **C**: Colesterol total, **C no HDL**: Colesterol no HDL, **G**: Glucosa, **HDL**: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; **IMC**: índice de masa corporal; **LDL**: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; **TG**: triglicéridos; **TG/HDL**: relación entre los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.



	TA>120/80	Fumadores	IMC>25	Sedentarismo
Grupo A:	14.0%	13.0%	14.4%	85.0%
Grupo B:	13.0%	23.0%	19.3%	61.0%

Grupo A: estudiantes años 1994-1995

Grupo B: estudiantes años 2009-2010

FIGURA 2.

Factores de riesgo personales expresados como porcentaje de estudiantes en cada Grupo.

(*) Indica diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$) entre ambos grupos. **IMC**: índice de masa corporal; **TA**: tensión arterial.

mejantes: 106.7mg/dl (GB) vs 106.2mg/dl (GA). Ningún valor superó los 126mg/dl en ayunas.

Perfil lipídico. Comparando GB respecto de GA los niveles de colesterol y todas sus fracciones (LDL, HDL y C no HDL) disminuyeron y los triglicéridos aumentaron significativamente (**Tabla1**). La prevalencia de valores alterados también disminuyó para C y LDL ($p<0.001$) y para C no HDL ($p<0.01$) (**Figura 1**).

Respecto a la hipercolesterolemia la prevalencia fue menor (-12.5%) así como el promedio (216 mg/dl vs 225 mg/dl). Lo mismo se repitió al analizar LDL elevado, menor prevalencia (-13.5%) (**Figura 1**) con menor promedio (147mg/dl vs 154mg/dl). Una situación particular registró el C no HDL: no presentó niveles superiores a los aconsejados, contrastando con el 3.8% del GA. En oposición, en la fracción HDL aumentó la prevalencia (+7.8%) de valores bajos, resultando el parámetro plasmático alterado con mayor proporción en ambos Grupos (**Figura 1**). Los promedios alterados fueron similares en ambos Grupos: 35mg/dl hombres y 45mg/dl mujeres.

La prevalencia de hipertrigliceridemia aumentó (+0.7%) (**Figura 1**) igual que el promedio (186.7 mg/dl vs 178.6mg/dl). La relación TG/HDL se incrementó significativamente (+0.2) (**Tabla1**), pero los promedios alterados fueron semejantes (4.4 vs 4.3). A pesar que la prevalencia de relación alterada aumentó (+2.9%), no resultó significativo (**Figura 1**).

Tensión Arterial

No se modificó significativamente el promedio entre grupos (**Tabla 1**) ni la prevalencia (aunque resultó 1% menor en GB) (**Figura 2**).

Sobrepeso y obesidad

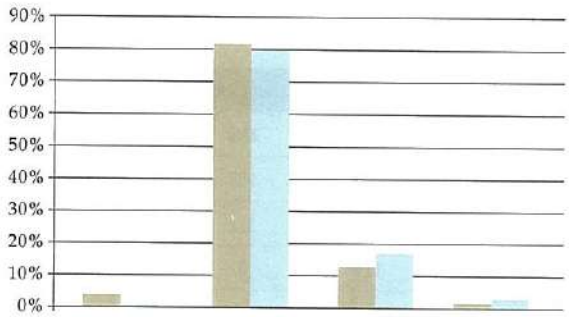
El IMC aumentó significativamente en GB (**Tabla1**) y la prevalencia de valores ≥25 Kg/m² fue mayor (+4.9%) (**Figura 2**). La categorización del IMC se muestra en la **Figura 3**; sólo una mujer en GA registró IMC >40Kg/m².

Circunferencia Abdominal

El GB presentó 79.8 ± 8.6 cm en mujeres y 84.8 ± 8.6 cm en varones (no evaluado en GA). La **Tabla 2** muestra la discriminación por sexos en relación al riesgo cardiovascular, resultando significativamente mayor en mujeres: 40.2% vs varones: 9.4% ($p<0.0001$). La CA se correlacionó positivamente con el IMC ($P=0.7085$; $p<0.00001$). Considerando que CA y TG/HDL se plantean como indicadores de resistencia insulínica se analizó la asociación entre ambos resultando positiva ($P=0.294$; $p=0.0003$) (**Figura 4**).

Consumo de cigarrillos

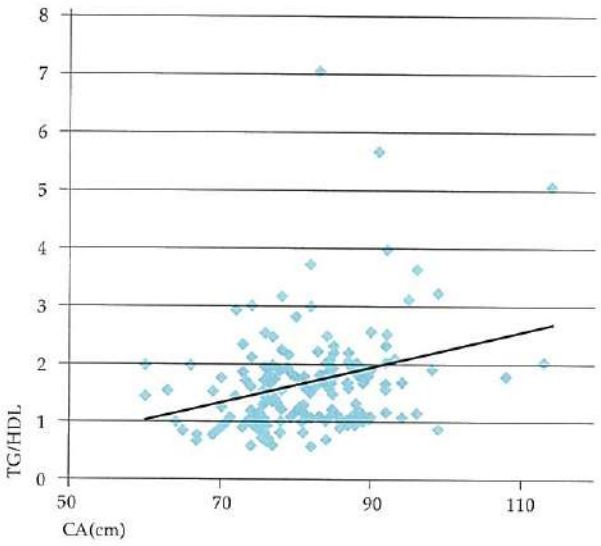
El porcentaje actual de fumadores aumentó 10% (**Figura 2**) resultando significativo ($p=0.022$), pero el tabaquismo fue similar: 7% GB vs 5% GA ($p=0.439$).



	Bajo peso	Normal	Sobre peso	Obesidad
Grupo A:	3.9%	81.8%	12.7%	1.6%
Grupo B:	0.6%	80.0%	16.7%	2.7%

Grupo A: estudiantes años 1994-1995
Grupo B: estudiantes años 2009-2010

FIGURA 3.
Distribución del IMC estratificado expresado como porcentaje de estudiantes en cada grupo.
IMC: índice de masa corporal.



y= 0.029x - 0.701
R2= 0.086

FIGURA 4.
Asociación entre eje TG/HDL y circunferencia abdominal.
CA: circunferencia abdominal; **TG/HDL**: relación entre los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

Actividad física

El sedentarismo actual disminuyó (-24%) (p=0.0020) (**Figura 2**) y el grupo físicamente activo (39%) realizaba en promedio 6hs semanales.

Antecedentes familiares

No se registró diferencia entre grupos: 89% GA vs 86% GB, destacándose un mayor porcentaje de antecedentes primarios en GB (20% vs. 9%, p=0.0037).

DISCUSIÓN

La mayor parte de ECV en Argentina está relacionada con factores de riesgo modificables, resultando por lo tanto evitable[21]. Entre los factores de riesgo principales y parcialmente modificables están las **dislipemias**.

En el período estudiado se verificó una disminución significativa de hipercolesterolemia. La prevalencia en GB (7.5%) resultó aún inferior al 11.8% registrado en la ENFR 2005 para esta franja etaria. Cabe acotar que los datos nacionales, a diferencia de este estudio, fueron consignados por autorreporte. Prevalencias semejantes (11.8% y 10.0%) se encontraron en estudiantes de medicina de Brasil[22,23] y 13.2% en la Encuesta Nacional de Salud de Chile (ENS 2009-2010) para jóvenes entre 15-25 años[24]. Otros estudios chilenos encontraron prevalencias entre 20-29% y niveles promedio de colesterol total también superiores[25-27]. Un valor promedio semejante se registró en estudiantes de medicina de Venezuela[28].

El mismo perfil se observó para LDL: la población actual presenta valores promedio y prevalencia significativamente inferiores a la anterior. El nivel promedio coincide con estudiantes de medicina venezolanos[28] y brasileros[22] e ingresantes de otras carreras[28]. La prevalencia de valores elevados (5.4%) también es comparable al estudio brasilero (9.1% hombres y 4.4% mujeres)[29]. Estudios chilenos[25-27], encontraron valores promedio y de prevalencia semejantes a GA.

Si bien la disminución de colesterol y LDL resultó favorable, lo contrario sucedió con la fracción "protectora" HDL. No sólo disminuyó significativamente el promedio, sino que aumentó la prevalencia de niveles inferiores a los recomendados. Datos del estudio AGEMZA en varones jóvenes españoles, indicaron un empeoramiento del perfil lipídico entre los ochenta y el 2000. Particularmente para HDL, al igual que en este estudio, se encontró una disminución significativa (p <0.001)[30].

Respecto de los triglicéridos, el promedio actual coincide con otros similares de Chile[25,26] y Venezuela[28]. En el estudio AGENZA, el promedio fue superior pero en concordancia con nuestro trabajo se incrementó significativamente (p=0.02) con el transcurso de los años. Similar tendencia se halló en otro estudio reciente en jóvenes estadounidenses que comparó triglicéridos entre 1988-1994 y 1999-2008[31]. La prevalencia de hipertrigliceridemia actual (4.8%) fue inferior a la de países limítrofes: universitarios brasileros registraron 8.5%[22] y 9.0%[29] mientras los chilenos 8.1%[25] y 15.7%[26]. Las ENFR en nuestro país no contemplaron este aspecto.

De creciente importancia en la evaluación del perfil lipídico

TABLA 2.
Riesgo cardiovascular evaluado a partir de la cintura abdominal en el Grupo B (2009-2010).

	Mujeres (n=98)				Varones (n=53)			
	n	Promedio (cm)	DS	% de la población	n	Promedio (cm)	DS	% de la población
Normal	58	73.8	11.0	59.8	48	83.3	7.0	89.8
Alterada	25	83.6	2.1	25.7	4	96.2	1.1	8.5
Muy alterada	16	93.2	7.15	16.5	1	114	0	1.7

DS: desviación estándar; **n:** número de individuos.

son el Colesterol no HDL y el eje TG/HDL. Actualmente se considera al primero como representante de las partículas aterogénicas, considerándolo como potente predictor y proponiéndose su utilización por sobre LDL en la evaluación del riesgo cardiovascular[15,32,33]. Comparando los promedios de colesterol no HDL, GB registró una mejoría significativa ($p<0.0001$), resultando alentadora la ausencia de valores alterados. Hay pocas referencias epidemiológicas de este parámetro en jóvenes. Un estudio reciente en adolescentes brasileros (10-19 años) registró una prevalencia de 25.2%[34], aunque debe considerarse la diferencia etaria y el hecho que los lípidos y lipoproteínas varían con el crecimiento y desarrollo[35].

Existe evidencia emergente que la combinación hipertrigliceridemia con bajos valores de HDL, conocida como anormalidad del eje TG-HDL, está especialmente asociada a eventos cardiovasculares adversos[36,37]. Los resultados actuales muestran un incremento significativo, ya que tanto TG como HDL empeoraron significativamente, colocándolo en una situación menos favorable que el GA. Adicionalmente se ha propuesto que la anormalidad del eje se correlaciona con resistencia insulínica y obesidad abdominal que contribuyen al riesgo cardiovascular[36]. Como quedó demostrado, en GB existió una asociación significativa del eje y la circunferencia abdominal, lo cual estaría reforzando la condición desfavorable en este grupo. Los datos epidemiológicos de prevalencia de esta asociación son escasos pero sugieren que afecta al 30% de la población general y al 60% de los pacientes de alto riesgo en Estados Unidos[36].

La **HTA** es reconocida como FR por sus múltiples efectos adversos en el sistema cardiovascular. Este parámetro resultó el más estable al no producirse cambios en los promedios ni en la prevalencia. La prevalencia (13.0% GA y 14.0% GB) coincidió con la ENFR 2005 para esta franja etaria (13.9%) y con estudiantes chilenos (12.8%)[25]. En la población argentina general tampoco se registró incremento entre 2005 y 2009 a pesar de registrar aumento en su control[9].

La transición nutricional mundial con un consumo elevado de grasas y bajo de verduras se acompaña de **aumento de peso y obesidad** tanto en adultos como en etapas tempranas de la vida, causando empeoramiento del perfil lipídico[30,14]. En Argentina la ENFR 2009 encontró exceso de peso en 53.4% de la población. Comparado con 2005 el sobrepeso (35.4%) no varió pero aumentó significativamente la obesidad (14.6% a 18.0%). En GB el IMC aumentó significativamente, registrándose un incremento de estudiantes con exceso de peso. Teniendo en cuenta la edad, es importante el aumento de sobrepeso (12.5% a 16.6%), que representa casi la mitad del registro en la población general. Valores semejantes se encontraron en jóvenes brasileros (15.0%)[22] y superiores en universitarios chilenos[25,26]. Aunque la obesidad aumentó (1.6% a 2.7%) aún resultó inferior a la ENFR 2005 para este rango etáreo (3.9%). Resultados similares se encontraron en Brasil (2.6%)[22], mientras que otros estudios en universitarios latinoamericanos registraron valores superiores[25-27,29]. El aumento en el período estudiado cobra importancia en relación al crecimiento de esta patología. Aunque en GB el sedentarismo disminuyó significativamente, diferentes factores podrían estar interviniendo en el incremento del peso corporal. Entre ellos puede mencionarse que son alumnos que dedican muchas horas al estudio y permanencia en las unidades académicas, lo cual podría influenciar negativamente sobre los hábitos de alimentación y actividad física adecuadas.

La **circunferencia** abdominal aumentada resultó el segundo FRCV prevalente (30.5%) y fue superior al encontrado en un trabajo chileno semejante (12.8%)[25]. El evidente predominio femenino coincidió con un estudio en universitarios brasileros que encontró valores alterados (15.6%) y muy alterados (15.6%) solamente en mujeres[29]. Datos interesantes surgen del análisis de CA e IMC. Del 8.7% de estudiantes con CA muy aumentada (n=13) sólo uno fue hombre y presentó paralelamente IMC compatible con obesidad. El resto perteneció al sexo femenino, donde la mitad (n=6) mostró IMC normal. Datos relevados en varones jóvenes indican que la CA se correlacionó positivamente con la resistencia insulínica (índice HOMA) y la concentración de TG plasmáticos[38]. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de evaluar la cintura abdominal como parámetro precoz en la determinación de FRCV en poblaciones jóvenes tal como lo recomiendan los organismos internacionales.

El estilo de vida puede definirse como el conjunto de pautas y hábitos de comportamiento cotidianos y son producto de dimensiones personales, ambientales y sociales[39]. No cabe duda

que esto resulta particularmente importante en los jóvenes. La **actividad física** regular es esencial para mantener el estado saludable y prevenir la ECV. Se estima que el sedentarismo afecta 61.0% de adultos en USA[5] y en Argentina entre 2005-2009 aumentó significativamente ($p<0.05$) de 46.2% a 54.9%[8]. Si bien continúa siendo el FR de mayor prevalencia, el grupo actual mejoró respecto al anterior (61.0% vs 85.0%). Igual prevalencia se registró en estudiantes de medicina venezolanos[28], superior en Chile (91.5%)[25] e inferior en Brasil (43.1%)[22] y (58.0%)[23]. Si bien podría atribuirse la mayor actividad física actual a una concientización en el campo de la salud, teniendo en cuenta la edad de esta población, probablemente obedece a una demanda de imagen corporal instalada por la sociedad actual. En universitarios colombianos se registró una creencia favorable muy alta (96%) relacionada con la actividad física y el deporte, pero no coincidió con las prácticas que resultaron poco o nada saludables[39].

El tabaco constituye la principal causa de muerte prevenible en Argentina según la ENFR 2005. En este estudio aunque no se modificó el tabaquismo (más de 10 cigarrillo/día), fue significativo el aumento de fumadores. El porcentaje actual (23%) resultó cercano al 27% de la población general [9], lo cual indicaría que en estos jóvenes ya está instalado este hábito perjudicial que continúa en las etapas posteriores de la vida. Valores superiores se encontraron en Chile (40.0% a 56.0%)[25-27] y Venezuela (34.2%)[28] e inferiores en Brasil (5.9%)[22] y (10.7%)[29]. La importancia concedida a esta problemática en nuestro país ha determinado un sistema de vigilancia y evaluación de políticas de control de tabaco, en el contexto del Programa Nacional de Control del Tabaco y de Ley Nacional Antitabaco.

Considerando los **antecedentes familiares** como variable de predisposición genética, la situación en ambos grupos es igualmente desfavorable. Una posible explicación para el incremento actual de antecedentes primarios sería el crecimiento acelerado de las patologías valoradas; sin embargo, no debiera descartarse una concientización de la poblacional general conducente a mayores controles de los FRCV. Al respecto la ENFR 2009 registró que más del 75% de la población general se controló glucemia, colesterol y TA en los últimos dos años, representando un aumento en relación a 2005.

El impacto de los determinantes sociales en la ocurrencia de enfermedades[40,41] es un planteo actual y la hipótesis que las poblaciones con peores indicadores socioeconómicos presentan prevalencias mayores fue considerada en las ENFR en Argentina[8,9] y en la ENS de Chile[24]. Si bien analizar la variable socioeconómica no fue objetivo de este trabajo, podemos decir que la población estudiada corresponde a clase media y media alta, con acceso a sistemas de salud mediante seguros sociales o privados, lo cual sumado al nivel educativo (en particular estudiantes de la salud) podría resultar una ventaja a la hora de considerar la prevención y control de estas patologías.

CONCLUSIONES

Como cambios significativos favorables se encontró disminución del promedio y la prevalencia de valores alterados para C, LDL y Colesterol no HDL. También disminuyó la glucemia y el sedentarismo. Como cambios desfavorables se hallaron niveles plasmáticos significativamente disminuidos de HDL, aumentados de TG y relación TG/HDL; paralelamente la prevalencia de estos tres parámetros mostró tendencia creciente. Además se encontró un incremento significativo de fumadores y tendencia aumentada al sobrepeso y la obesidad.

Este estudio demuestra que los FRCV están sujetos a modificaciones en generaciones jóvenes tal como lo señala la comparación con resultados obtenidos 15 años antes. En estos estudiantes de la salud, aunque se produjeron algunos cambios favorables otros FRCV empeoraron, planteando que el factor cognitivo no siempre actúa como mediador determinante en la ejecución de conductas saludables.

Si bien en nuestro país se ha logrado un importante avance epidemiológico con las ENFR, resulta indispensable profundizar el diseño e implementación de estrategias tendientes a la promoción y prevención de ECV a temprana edad. De esta manera podremos disminuir el impacto en las futuras poblaciones adultas, reduciendo la incidencia de eventos cardiovasculares adversos y atenuando a su vez el gasto económico en salud.

Reconocimientos

La presente investigación se llevó a cabo como Proyecto del Programa CAI+D (Curso de Acción para la Investigación y Desarrollo) de la Universidad Nacional del Litoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kotseva K. Políticas preventivas globales. Estrategias a escala europea y mundial. Rev Esp Cardiol **2008**; 61 (9): 960-970.
2. Grundy S, Cleeman J, Bairey Merz C, et al. National Cholesterol Education Program Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. NCEP Report. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol. Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation **2004**; 110: 227-239.
3. Lichtenstein A, Appel L, Brands M, et al. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006: A Scientific Statement From the American Heart Association Nutrition Committee. Circulation **2006**; 114: 82-96.
4. 1999 World Health Organization-International Society of Hipertension Guideliness for Managemente of Hipertension. Guideliness Subcommittee. J Hypertens **1999**; 17: 151-183.
5. World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment. WHO global report. Disponible en: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf
6. Mathers CD, Loncard D. Update Proyections of global mortality and burden of disease 2002-2030: data sources, methods and results. The CVD Pandemic: Annual Incidence. WHO. http:// www.who.int/healthinfo/statistics/bodprojectionspaper.pdf
7. Estadísticas Vitales. Información Básica - Año 2010. Dirección de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina [on line] **2011**; 54 (5) Disponible en: http://www.deis.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro54.pdf.
8. Ferrante D, Virgolin M. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina. Rev Argent Cardiol **2007**; 75 (1): 20-29.
9. Ferrante D, Linetzky B, Konfino J et al. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009: Evolución de la Epidemia de Enfermedades Crónicas no Transmisibles en Argentina. Estudio de corte transversal. Rev Argentina de Salud Pública. **2011**; 2(6): 34-41.
10. Carreras-Gonzalez G, Ordóñez-Llanos J. Adolescencia, actividad física y factores metabólicos de riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol **2007**; 60 (6): 565-568.

11. Lacaustra-Gimeno M, González-García MP, Casanovas-Lenguas JA et al. Evolución de los factores de riesgo cardiovascular en jóvenes varones tras 15 años de seguimiento en el estudio Academia General Militar de Zaragoza (AGEMZA). Rev Esp Cardiol **2006**; 59(7): 671-678.
12. Girotto C, Vacchino M, Spillmann C, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in first year university students. Rev Saúde Pública **1996**; 30 (6): 576-586.
13. Paterno CA. Factores de riesgo coronario en la adolescencia. Estudio FRIC-ELA. Rev Esp Cardiol **2003**; 56 (5): 452-458.
14. Brotons C. La tendencia secular de los factores de riesgo cardiovascular: una evolución nada optimista Rev Esp Cardiol **2006**; 59 (7): 650-652.
15. The American Heart Association. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) final report. Circulation **2002**; 106: 3143-3421.
16. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guía ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Rev Asoc Latinoam Diab **2006**; 14(3): 107-110.
17. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care **2012**; 35 (1): S64-S71.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC-7 Report. JAMA **2003**; 289: 2560-2572.
19. World Health Organization. Obesity. Preventing and managing the global epidemic (2nd ed). Geneva, WHO **2004**; pp 252
20. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. En: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/es/
21. Rubinstein A, Colantonio L, Bardach A, et al. Carga de las enfermedades cardiovasculares en Argentina. Rev Panam Salud Pública **2010**; 27 (4): 237-245.
22. Coelho VG, Caetano LF, Liberatore J et al. Lipid profile and risk factors for cardiovascular diseases in medicine students. Arq Bras Cardiol **2005**; 85 (1): 57-62.
23. Aquino-Resende M, Barreto-Vasconcelos R, Silveira-Tavares R, et al. Comparative Study of the Pro-Atherosclerotic Profile of Students of Medicine and Physical Education. Arq. Bras. Cardiol **2010**; 95 (1): 1-9.
24. Alfaro T, Díaz N, Matute I, et al. Reporte de vigilancia de Enfermedades no Transmisibles (ENT). Ministerio de Salud de Chile [online] **2011** Disponible en: http://epi.minsal.cl/epi/html/public/InformeNacionalVENTChile2011.pdf
25. Palomo IF, Torres GI, Alarcón MA, et al. Alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en una población de estudiantes universitarios de la región centro-sur de Chile. Rev Esp Cardiol **2006**; 59 (11): 1099-1105.
26. Bustos P, Amigo H, Arteaga A, et al Factores de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes. Rev Méd Chil **2003**; 131 (9): 973-980.
27. Chiang-Salgado MT, Casanueva-Escobar V, Cid-Cea X, et al. Factores de riesgo cardiovascular en estudiantes universitarios chilenos. Salud Pública Mex **1999**; 41 (6): 444-451.
28. Oviedo G, Morón de Salim A, Santos I, et al. Factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles en estudiantes de la carrera de Medicina. Universidad de Carabobo, Venezuela. Año 2006. Nutr Hosp **2008**; 23 (3): 288-293.
29. Costa Silva Zemdegs J, Barreto Corsi L, De Castro Coelho G. Lipid profile and cardiovascular risk factors among first year Brazilian university students in Sao Paulo. Nutr Hosp **2011**; 26 (3): 553-559.
30. Portero MP, León M, Andrés EM, et al. Comparación de los factores de riesgo cardiovascular de jóvenes españoles de los años ochenta y tras 2000. Datos del estudio AGEMZA. Rev Esp Cardiol **2006**; 61 (12): 1260-1266.
31. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a Scientific Statement from American Heart Association. Circulation **2011**; 123: 2292-2333.
32. Liu J, Sempos CT, Donahue RP, et al. Non-High-Density Lipoprotein and Very-Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Their Risk Predictive in Coronary Heart Disease. Am J Cardiol **2006**; 98: 1363-1368.
33. Cui Y, Blumenthal R, Flaws J, et al. Non–High-Density Lipoprotein Cholesterol Level as a Predictor of Cardiovascular Disease Mortality. Arch Intern Med **2001**; 161: 1413-1419.
34. Vieira Cunha Lima S, Oliveira Lyra C, Galvão Bacurau Pinheiro L, et al. Association between dyslipidemia and anthropometric indicators in adolescents. Nutr Hosp **2011**; 26 (2): 304-310.
35. Gardner CD, Winkleby MA, Fortmann SP. Population frequency distribution of non–high-density lipoprotein cholesterol Third national health and nutrition examination survey [NHANES III], 1988–1994. Am J Cardiol **2000**; 86 (3): 299-304.
36. Sparazy PO, Rader DJ. The triglyceride-high-density lipoprotein axis: An important target of therapy? Am Heart J **2004**; 148 (2): 211-221.
37. Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ES, et al. Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol: Respective Contributions of Non–High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels, Triglycerides, and the Total Cholesterol/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio to Coronary Heart Disease Risk in Apparently Healthy Men and Women. J Am Coll Cardiol **2009**; 55 (1): 35-41.
38. Santi JM, Carrozas MA, Barba A et al. Circunferencia de la cintura como predictor de resistencia insulínica en varones jóvenes. Med Clin (Barc) **2005**; 125 (2): 46-50.
39. Arrivillaga M, Salazar IC, Correa D. Creencias sobre la salud y su relación con las prácticas de riesgo o de protección en jóvenes universitarios. Colomb Med **2003**; 34: 186-195.
40. Commission on Social Determinants of Health. Action on the Social Determinants of Health: learning from previous experiences. World Health Organization [on line] **2005**. En: http://www.who.int/social_determinants/resources/action_sd.pdf
41. Romero T, Romero C. Prevención cardiovascular estancada: tendencias alarmantes y barreras socioeconómicas persistentes. Rev Esp Cardiol **2010**; 63 (11): 1340-1348.

Rev Fed Arg Cardiol. 2012; 41(4): 277-283

Artículo Original

Variables pronósticas en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST y comparación con los scores propuestos por las guías. Seguimiento a largo plazo

Prognostic variables in non ST elevation acute coronary syndrome compared to the scores given by guidelines. Long-term follow-up

César Rodrigo Zoni, Jorge Kriskovich Juré, Jorge Parras, Fernando Echeverría, Guillermo Aristimuño, Stella Maris Macín

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

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 4 de julio de 2012
Aceptado después de revisión el 11 de septiembre de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Versión Online: www.fac.org.ar/revista

Abreviaturas

SCAsST: Síndrome Coronario Agudo sin ST
Ptes: Pacientes
Cr: creatinina
TnTc: troponina T cardíaca
IC: Insuficiencia cardíaca
UCIC: Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos
CRM: Cirugía de revascularización miocárdica
SCA: síndrome coronario agudo

RESÚMEN

Introducción y objetivos: Existen múltiples scores de riesgo propuestos por las guías de síndrome coronario agudo sin ST (SCAsST) que aplican a poblaciones en diferentes regiones. Analizamos las variables pronosticas a nivel local, de pacientes (ptes) ingresados con diagnóstico de SCAsST y correlacionamos con eventos (muerte, revascularización o internaciones de causa cardiovascular) a 12 meses. El punto secundario fue asociación entre variables de mayor pronóstico con los scores TIMI, PURSUIT y GRACE.

Métodos: La población estaba constituida por 181 ptes ingresados a Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios (UCIC) del Instituto de Cardiología de Corrientes, con diagnóstico de SCAsST entre 01/06/2008 y 28/02/2009. Fueron seguidos por 12 meses mediante datos de historia clínica o contacto telefónico.

Resultados: La tasa de eventos a 12 meses fue 36.9%. Las variables asociadas a mayor tasa de eventos fueron edad > a 65 años, al ingreso: cambios dinámicos del ST-T en el ECG, insuficiencia cardíaca (IC), y valor de creatinina (Cr), a 8 horas del evento troponina T cardíaca (TnTc). Las que persistieron en el análisis multivariado fueron IC (p=0.023), TnTc (p=0.019) y Cr al ingreso (p=0.003). Al correlacionar estas 3 últimas y su asociación con los scores no se observaron diferencias significativas entre la aplicación de alguno de ellos al analizarlos con una curva COR: score PURSUIT AUC 0.67; score TIMI AUC 0.68; score GRACE AUC 0.69, variables locales AUC 0.67.

Conclusiones: la IC al ingreso, valor de TnTc y creatinina se relacionaron con el pronóstico en SCAsST. Al comparar éstas con los scores propuestos por las guías no existen diferencias significativas por lo cual se podría recomendar, en nuestro medio, la evaluación de éstas 3 variables fácilmente obtenibles al ingreso.

Palabras clave: Síndrome coronario agudo. Score de riesgo. Pronóstico.

Prognostic variables in non ST elevation acute coronary syndrome compared to the scores given by guidelines. long-term follow-up.

ABSTRACT

Introduction and objectives: There are multiple risk scores proposed by the guidelines of non ST elevation myocardial infarction (Non-STEMI) applicable to the general population

Autor para correspondencia: **Dra. Stella Maris Macín.** Unidad Cuidados Intensivos Coronarios. Bolívar 1334. 3400. Corrientes. Argentina.
e-mail: macinucic@hotmail.com

although these vary from one region to another. Our objective was to investigate the prognostic variables at local level of patients hospitalized with Non-STEMI and correlate them with events (death, revascularization, or hospitalization from cardiovascular causes) at 12 months. The secondary point was the association between the presence of main prognostic variables with the TIMI, PURSUIT, and GRACE scores.

Methods: The study population comprised 181 patients with diagnosis of NSTE-ACS between Jun-01-2008 and Feb-28-2009 admitted to the Instituto de Cardiologia of Corrientes.

Results: We included 181 consecutive patients who underwent follow-up at 12 months by clinical or telephone contact. The event rate at 12 months was 36.9%. The following were associated with higher event rate in the univariate analysis: age> 65 years, dynamic changes of ST-T on admission ECG, presence of heart failure (HF) on admission, creatinine value (Cr) on admission and troponin T (TnT) at 8 hours of the acute event. In the multivariate analysis the following persisted: HF ($p = 0.023$), TnT ($p = 0.019$) and Cr ($p = 0.003$). By correlating these last 3 and their association with the scores, no significant differences were found between the application of any of them to be analyzed with a ROC curve, PURSUIT score AUC 0.67, TIMI score AUC 0.68, GRACE score AUC 0.69, local variables AUC 0.67.

Conclusions: Heart failure on admission, creatinine value and troponin T can guide us in the prognosis of Non-STEMI. By comparing these with the scores given by guidelines there are no significant differences by which in our area, the evaluation of these 3 easily obtainable variables at admission should be recommended.

Keywords: Acute coronary syndrome. Risk score. Prognosis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial coronaria es la principal causa de consulta en países occidentales y se asocia a alta morbimortalidad[1]. La identificación de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) supone un reto diagnostico, sobre todo en quienes no tienen síntomas claros o hallazgos electrocardiográficos. A pesar de los tratamientos modernos, las tasas de muerte, infarto de miocardio y readmisiones siguen siendo altas[1-3].

La estratificación precoz juega un rol importante dado que permite identificar subgrupos de alto riesgo, que evolucionan de manera desfavorable[4]. Para intentar predecir estas complicaciones se han ideado múltiples scores de riesgo los cuales muchas veces son difíciles de recordarlos a la cabecera del enfermo y otras tantas requieren de exámenes complementarios como ecocardiograma, resonancia nuclear magnética, entre otros[5,6]. Poco es conocido en poblaciones latinoamericanas respecto al rol pronóstico de los score de riesgo en SCA. La hipótesis del presente trabajo fue que los pacientes con SCA pueden ser evaluados con score de riesgo local.

Este estudio tuvo como objetivo evaluar variables pronosticas a nivel local de pacientes ingresados con diagnóstico de SCAsST (Sindrome coronario agudo sin elevación del segmento ST) y correlacionarlo con eventos, muerte por todas las causas, revascularización u hospitalización por causa cardiovascular a 12 meses; y comparación con los scores TIMI, PURSUIT y GRACE.

MATERIAL Y MÉTODO

Este es un estudio observacional, prospectivo y analítico donde se incluyeron en forma consecutiva ptes mayores de 18 años, que ingresaron al Instituto de Cardiología de Corrientes "Juana F Cabral" con diagnóstico de SCAsST entre el 01/06/2008 y 28/02/2009. Se excluyeron aquellos con diagnóstico secundario (anemia, taquiarritmia, hipertiroidismo, sepsis, traumatismo), miocardiopatía dilatada, ingreso luego de 24 horas del inicio de los síntomas, infarto con elevación del segmento ST, miocarditis, shock cardiogénico, edema agudo de pulmón, tromboemboebolismo pulmonar, enfermedades congénitas, miocardiopatía dilatada, cardiopatía hipertrófica, enfermedad valvular o pericárdica y dificultad para completar el seguimiento.

Se definió como SCAsST a la presencia de dolor de pecho o equivalente anginoso de más de 10 minutos de duración, clase funcional IV y acompañado de cambios electrocardiográficos a nivel del segmento ST (infradesnivel o supradesnivel transitorio menor a 15 minutos). 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.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Docencia de nuestra institución; los ptes fueron informados sobre su inclusión en el proyecto y firmaron consentimiento. Se registraban datos demográficos, factores

de riesgo cardiovascular; medicación previa; signos vitales y datos del examen físico, parámetros de laboratorio (dosaje de TnTc por inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia, Roche Diagnostics, Elecsys 2010 automatic analyzer), creatinina sérica y ECG al ingreso.

Seguimiento

Se llevó a cabo durante 12 meses de haber incluido el último paciente, a través de datos de la historia clínica o contacto telefónico. Se logró contactar al 98.9% de los mismos. La media de seguimiento fue de 151 días+-38.

Análisis Estadístico

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 tomó como punto de corte para la significación estadística una $p< 0.05$. En el análisis multivariado se utilizó el test de regresión de Cox (ingresaron al modelo las siguientes significativas en el univariado: edad mayor a 65 años, al ingreso: cambios electrocardiográficos, insuficiencia cardíaca, TnTc mayor a 0.02 ng/ml y creatinina sérica mayor a 1.34 mg/dl. El test de Kaplan-Meier se usó para el análisis de supervivencia. Se construyo curva ROC para establecer el punto de corte de los diferentes score de riesgo (TIMI, GRACE, PURSUIT y local). Para el análisis estadístico se utilizaron los programas SPSS 17.0 y MedCalc 7.

RESULTADOS

Del total de 202 pacientes hospitalizados con diagnóstico de SCAsST, se incluyeron 181 pacientes que reunían los criterios de inclusión y exclusión. El seguimiento se completó en 98.4%. Fueron incluidos pacientes con angina inestable (60.69%) e IAM sin ST (30.39%).

La edad promedio fue 64.2±11 años, el 67.4% fueron de sexo masculino; el 82.87% tenían diagnóstico de hipertensión arterial; mas del 40% de pacientes eran tabaquistas o tenían diagnóstico previo de enfermedad coronaria; uno de cada tres eran diabéticos y cerca del 15% tenían insuficiencia renal crónica o cirugía de revascularización miocárdica previa (**Tabla 1**).

Al realizar el análisis univariado las variables asociadas a mayor tasa de eventos fueron: edad mayor a 65 años [OR 2 (IC95% 1.1-3.67) p=0.023], al ingreso: cambios dinámicos del segmento ST en el ECG [OR 1.5 (IC95% 1.01-2.69) p=0.049], creatinina sérica mayor a 1.34 mg/dl [OR 3.33 (IC95% 1.48-7.47) p=0.03] y presencia de signos de insuficiencia cardíaca [OR 5.63 (IC95% 1.77-18.06) p=0.003] así como un valor de TnTc mayor a 0.02 ng/ml a 8 hs de iniciada la sintomatología [OR 2.22 (IC95% 1.18-4.17) p=0.013]. (**Tabla 2**).

Como puede observarse en el **Figura 1**, la tasa de supervivencia libre de eventos fue del 63.1%. Respecto a la evolución hospitalaria, la mortalidad fue del 2.8%; la tasa de reinfarto de 0.6%. A los 12 meses la mortalidad fue del 10.5%; la necesidad de revascularización luego de la hospitalización fue 7.1% y las internaciones de causa cardiovascular del 24.3%.

TABLA 1.
Características basales de la población.

Variables demográficas	N° de pacientes (%)
Sexo Masculino	122 (67.40)
HTA	150 (82.87)
DBT	57 (31.49)
IRC	27 (14.91)
DLP	80 (44.20)
TBQ	73 (40.33)
Enfermedad coronaria conocida	81 (44.75)
CRM previa	27 (14.91)

HTA: Hipertensión arterial. **DBT**: Diabetes Mellitus. **IRC**: Insuficiencia renal crónica. **DLP**: Dislipidemia. **TBQ**: Tabaquistas. **CRM**: Cirugía de Revascularización miocárdica.

TABLA 2.
Variables asociadas a mayor tasa de eventos.

Variable	P	OR	IC 95%
Edad > 65 años	0.023	2	1.1-3.67
ECG	0.049	1.5	1.01-2.6
Cr >1.34	0.03	3.33	1.48-7.47
TnT >0.02	0.013	2.22	1.18-4.17
IC	0.003	5.63	1.77-18.06

ECG: Electrocardiograma. **Cr**: Creatinina. **TnT**: Troponina T. **IC**: Insuficiencia cardíaca. **OR**: Odds ratio. **IC 95%**: Intervalo de confianza.

Se construyó un modelo proporcional de Cox para identificar predictores independientes de mortalidad. Se incluyeron variables significativas en el análisis univariado como ser la edad mayor a 65 años, cambios electrocardiográficos al ingreso del paciente, la presencia de insuficiencia cardíaca al ingreso, valores de laboratorio: TnTc mayor a 0.02 ng/, a 8 horas de la sintomatología, y creatinina sérica mayor a 1.34 mg/dl al ingreso. Las que persistieron con significancia estadística fueron TnTc >0.02 ng/ml [OR 2.1 (IC95% 1.03-4.05)], creatinina >1.34 [OR 3.1 (IC95% 1.23-5.95)] e insuficiencia cardíaca al ingreso [OR 5.1 (IC95% 2.87-15.5)] (**Figura 2**).

También puede observarse en el **Figura 3** las curvas de supervivencia libre de eventos según estén o no presente las variables que resistieron el análisis multivariado: creatinina (**Figura 3a**), troponina T (**Figura 3b**); y la presencia o no de insuficiencia cardíaca (**Figura 3c**), (Cr p=0.003; TnTc p=0.019 e IC p=0.023).

Teniendo en cuenta la presencia o no de estas últimas 3 variables se procedió a confeccionar un score de 0 a 3 puntos y se

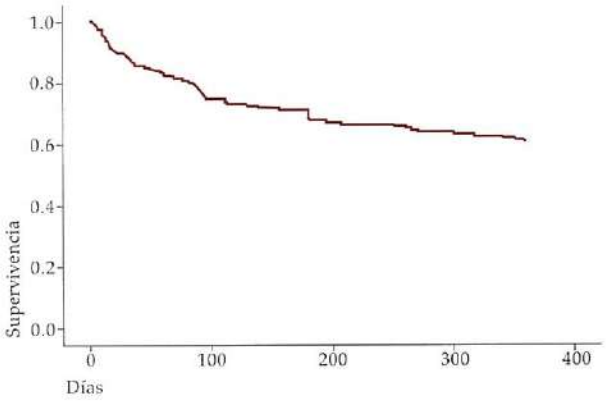


FIGURA 1.
Supervivencia Libre de Eventos: 63.1%.

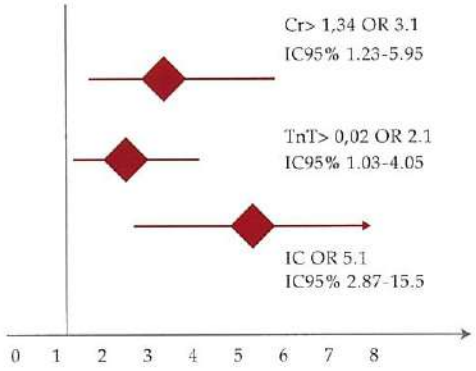


FIGURA 2.
Análisis multivariado. **Cr:** Creatinina. **TnT:** Troponina T
IC: Insuficiencia cardíaca.

lo comparó con los scores de TIMI, PURSUIT y GRACE mediante curvas COR. Se observó que el área bajo la curva (AUC) para el score de TIMI fue 0.68 (IC95% 0.61-0.75); para el score PURSUIT de 0.67 (IC95% 0.6-0.74); para el score GRACE de 0.69 (IC95% 0.62-0.76) y para el score local de 0.67 (IC95% 0.59-0.74) sin que existan diferencias significativas entre los 4 scores (**Figura 4**).

DISCUSIÓN

Este estudio, realizado en una población no seleccionada de pacientes con síndrome coronario agudo, mostró que en nuestra población no existen diferencias entre los scores de riesgo TIMI, GRACE y PURSUIT; e incluso la aplicación de éstos predicen en igual manera las complicaciones a los 12 meses utilizando 3 variables fácilmente ostensibles y sencillas a la cabecera del paciente como ser la presencia al ingreso de creatinina sérica mayor a 1.34mg/dl, signos de insuficiencia cardíaca y troponina T mayor a 0.02 ng/ml a 8 hs del evento índice.

Comparación de los score de riesgo

El pronóstico de pacientes con síndrome coronario agudo depende de la aparición y extensión del daño miocardio[7,8]. Pacientes con infarto sin ST, son una población heterogénea con diferentes riesgos de muerte y eventos recurrentes a corto y largo plazo. La estratificación de riesgo temprana juega un papel fundamental para utilizar estrategias más agresivas proporcionales al riesgo clínico[7,8,9]. Diferentes score fueron evaluados en esta población de pacientes, así el PURSUIT, evaluó inicialmente 33 variables. La mortalidad fue 3.6% y 11.4% sufrió un infarto a 30 días, utilizo una versión simplificada, con 7 variables: edad, sexo, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica baja, depresión del segmento ST, signos de insuficiencia cardíaca y clase funcional 6 semanas previas. De estos datos surge el alta temprana en pacientes de bajo riesgo; en riesgo intermedio observación en cuidados intensivos o terapias intermedias con monitoreo de isquemia y determinación seriada de marcadores de daño miocárdico, luego podrían ser candidatos a terapia invasiva o tratados médicamente. La desventaja es que no incluyó troponina como un predictor de riesgo importante y no se realizaron validaciones, en otras poblaciones[10].

El registro mundial en fase aguda (GRACE) es otro score ampliamente utilizado[10]. El puntaje se desarrolló a partir de una población en el espectro completo de síndromes coronarios agudos. Los resultados evaluaron pronóstico a corto plazo, 14 días. Los factores de riesgo independientes encontrados fueron: resucitación cardíaca (OR 4.3), desnivel del segmento ST (OR 2.4); clase Killip (OR: 2.0 por clase), edad (OR 1.7 por cada 10 años encima de 30), elevación inicial de marcadores cardíacos (troponina) (OR: 1.6); presión sistólica (OR 1.4 por 20 mm Hg arriba de 200), frecuencia cardíaca (1.3 por 30 lpm sobre 50); y creatinina (OR 1.2 por mg/ml sobre 4)[10]. Este modelo de predicción proporcionó buen nivel de discriminación para muerte intrahospitalaria, se realizó un modelo de regresión logística, identificando siete predictores independientes del punto final combinado (muerte o (re)IAM, revascularización de urgencia a los 14 días). Ambos scores, PURSUIT y GRACE mostraron buen poder discriminatorio en predecir muerte o infarto recurrente a 30 días y un año. El GRACE fue mejor predictor de riesgo de muerte o infarto a 1 año de admisión[10,11].

El score TIMI, el más utilizado, incluyó variables como edad mayor de 65 años, al menos tres factores de riesgo coronario (hipertensión, diabetes, dislipemia, tabaquismo y antecedentes heredofamiliares), desviación del segmento ST, estenosis coronaria previa de ≥ 50%, dos o más episodios anginosos en las 24 horas previa, el uso de aspirina 7 días previos, y elevación de la concentración de creatinfosfoquinasa subforma MB (CPK MB) o troponina[12,13]. El punto final primario fue del 16.7% a 14 días. Este score tuvo limitaciones, se basó en una población proveniente de estudios de intervención que poseen criterios estrictos de inclusión y exclusión que impiden aplicar los resultados a una población general, y los datos fueron retrospectivos, debieron validarse en un estudio

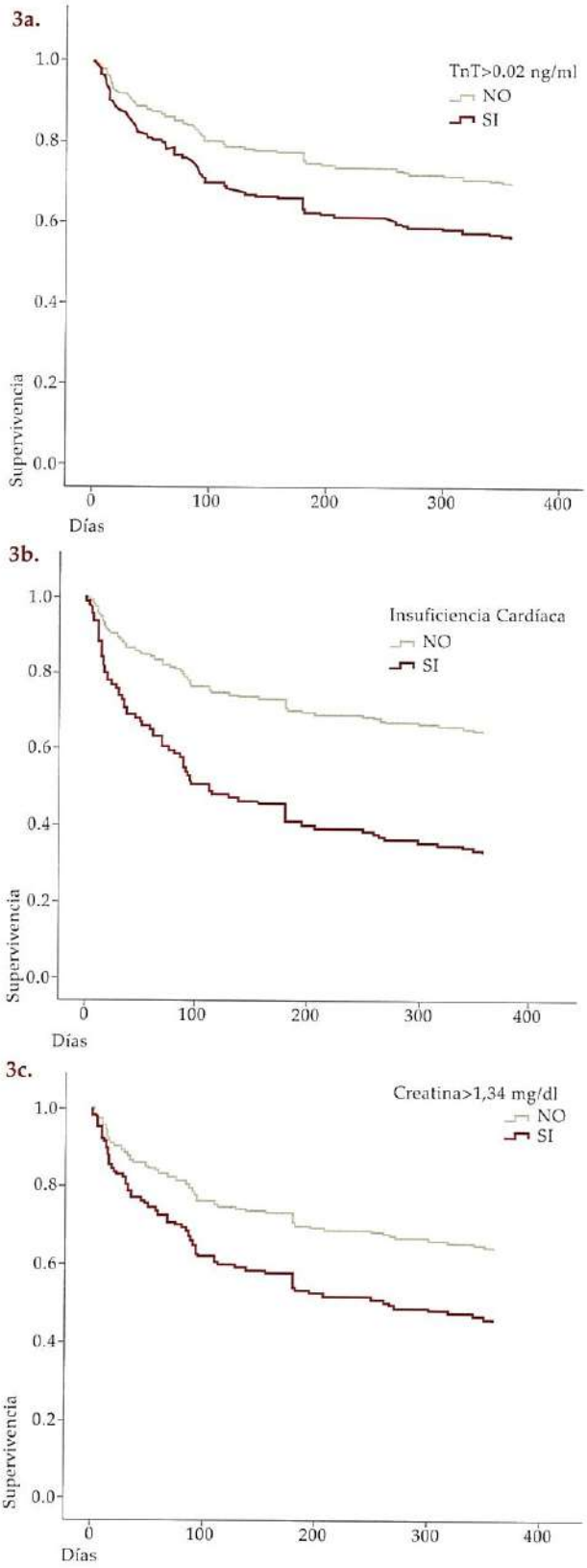


FIGURA 3.
Curvas de supervivencia libre de eventos según los valores de troponina T (**3a**); presencia o no de insuficiencia cardíaca (**3b**) y valores de creatinina (**3c**).

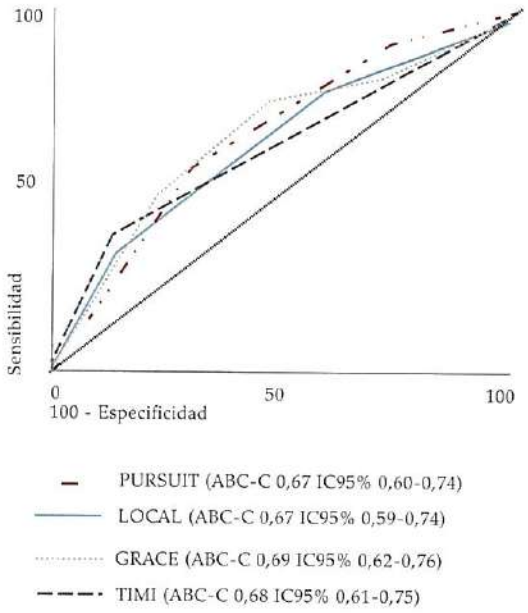


FIGURA 4.
Comparación de los scores **TIMI**, **PURSUIT**, **GRACE** y el **local**.

prospectivo. Los marcadores plasmáticos utilizados tampoco se definieron con precisión[12,13]. Por último, la inclusión de una variable angiográfica no resulta práctica ya que un grupo importante de pacientes con angina inestable no poseen una coronariografía previa al ingreso en la unidad coronaria. Por tanto, parece difícil hacer una comparación directa entre el índice del estudio TIMI y el nuestro. Este score, ha sido validado en varios ensayos clínicos en poblaciones seleccionadas y randomizadas y en registros cuya población es semejante a la del mundo real, como el Registro del TIMI III. Las ventajas de este modelo son su representatividad de pacientes evaluados en la práctica diaria, utilización de variables clínicas y generalización a distintas regiones y países del mundo[11,13].

Si observamos en la curva COR el área bajo la curva para los diferentes score, vemos que para el TIMI fue 0.68 (IC95% 0.61-0.75); para el PURSUIT de 0.67 (IC95% 0.6-0.74); y para el GRACE de 0.69 (IC95% 0.62-0.76) y para el score local de 0.67 (IC95% 0.59-0.74) sin que existan diferencias significativas entre los 4 scores, lo cual permite afirmar que en nuestra población la utilización del score obtenido en este trabajo sea de gran utilidad en el futuro en la admisión de pacientes. En la práctica clínica, la estratificación esquemática puede facilitar la decisión terapéutica, especialmente en una población heterogénea en la cual los resultados varían ampliamente[14,15-20].

Predictores de eventos

Los valores de *creatinina* han cobrado enorme importancia en los últimos 10 años en el pronóstico del síndrome coronario agudo[21]. Actualmente se ha incrementado el número de pa-

cientes con fallo renal, seguramente debido al aumento en la edad de la población, la cual se asocia con más comorbilidades, mayor estado proinflamatorio y tasa de eventos[21-24]. Estos pacientes, además, por el contexto clínico reciben con menor frecuencia terapias recomendadas en las guías, menos terapias antiplaquetarias y tiene mayor tasa de sangrado[21,26-29]. En el presente trabajo un valor de creatinina >1.34 incrementó el riesgo en 3.1 veces.

La *troponina* es excelente marcador de riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo, siendo actualmente la troponina ultrasensible la herramienta que permite la definición de infarto[30-31]. En el presente trabajo un valor de TnT >0.02 ng/ml incrementó el riesgo en 2.1 veces, utilizando la troponina T de cuarta generación. La misma representa el insulto del musculo cardiaco a accidentes de placa previos, o alta sensibilidad del musculo cardiaco a la erosión o rotura de placa[31-33].

En el presente trabajo observamos que, en pacientes con síndrome coronario agudo, la *insuficiencia cardíaca (IC)* al ingreso supuso un incremento en el riesgo de eventos en 5.63 veces. Diferentes series mostraron que pacientes que presentan insuficiencia cardíaca durante la hospitalización tuvieron peor evolución, lo que refleja un mayor compromiso del músculo cardiaco, menor fracción de eyección, mayor liberación de marcadores de necrosis miocárdica y enfermedad coronaria más severa[34-38]. Creemos importante poder disponer de un parámetro adecuado para identificar disfunción ventricular izquierda en el momento de presentación del síndrome coronario agudo, así como para la detección de disfunción miocárdica potencialmente reversible, que puede beneficiarse con la revascularización, lo que permitirá implementar lo más precozmente posible el tratamiento anti-remodelado [34,35]. Además, la presencia de *IC* fue una variable independiente asociada a la mortalidad durante el seguimiento. Pacientes con una IC más severa tienen mayor número de co-morbilidades y tasas de mortalidad más altas. Además podría deberse a diferencias regionales en cuanto al manejo hospitalario de pacientes, lo cual influye en el desarrollo de esta entidad y, por tanto, al pronóstico hospitalario y tardío[34-40].

Implicaciones clínicas

Los score de riesgo se utilizan para identificar pacientes que se benefician de un tratamiento más agresivo. Pacientes con SCAsST con una moderada o alta puntuación de riesgo TIMI tienen mayor beneficio con heparina de bajo peso molecular, doble antiagregación plaquetaria, estrategia invasiva precoz, y uso de una glicoproteína IIb / IIIa[41].

Las guías actuales recomiendan el cálculo de puntuaciones de riesgo en la toma de decisiones y guía de tratamiento[1,5,9,18]. En algunas situaciones puede subestimarse el riesgo basado en la evaluación clínica. El Score local con variables sencillas, fácilmente obtenibles como creatinina al ingreso e insuficiencia cardíaca así como una troponina T cardíaca mayor a 0.2 ng/dl a 8 horas del evento ofrece una mejor discriminación en términos de predicción de resultados en esta población de pacientes[24,25,32,37,38]. El momento para realizar este tipo de intervenciones y su intensidad se debe adaptar al riesgo de cada paciente individual. Debido a que muchas opciones terapéuticas aumentan el riesgo de complicaciones hemorrágicas, deben ajustarse cuidadosamente a cada caso. Como el espectro de riesgo asociado a los SCASEST es amplio y especialmente elevado en las primeras horas, hay que evaluar cuidadosamente el riesgo inmediatamente después del primer contacto médico. La evaluación del riesgo es un proceso continuo hasta el alta hospitalaria, y puede modificar el tratamiento en cualquier momento[1,5,9,41-43].

Limitaciones

Una limitación importante de este trabajo, realizado en un centro único, es el tamaño reducido de la muestra, la cual no alcanza ni al 10% del tamaño de muestra con la que se elaboraron los scores de referencia referidos.

CONCLUSIONES

A nivel local, la presencia de insuficiencia cardíaca y creatinina plasmática al ingreso así como el valor de TnTc a 8 hs del evento orientan en relación al pronóstico de pacientes con SCAsST. Al comparar éstas con los scores TIMI, PURSUIT y GRACE no existen diferencias significativas, lo que nos permite afirmar que con variables sencillas podemos estratificar el riesgo a la cabecera del enfermo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. Guía de practica clínica de la ESC para el manejo del sindrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Rev Esp Cardiol **2012**; 65 (2): 173.e1-e55.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2011 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation **2011**;123: e18-e209.
3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al ACCF/AHA TASK FORCE MEMBERS. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation **2011**: 123 (18): e426-579.
4. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation **2011**; 123 (18): 2022-2060.
5. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. J Am Coll Cardiol **2007**; 50 (7): e1-e157.
6. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J **2007**; 28: 2525-2538.
7. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med **2001**; 344: 1879-1887.
8. Antman EM, Cohen M, McCabe C, et al. Enoxaparin is superior to unfrac-

tionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. Eur Heart J **2002**; 23: 308-314.

9. Christian W, Jean-Pierre Bassand, Stefan Agewall, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J **2011**; 32: 2999-3054.
10. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, et al. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTE-ACS. Eur Heart J **2005**; 26: 865-872.
11. Bedetti G, Gargani L, Sicari R, et al. Comparison of prognostic value of echocardiacgraphic risk score with the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) and Global Registry in Acute Coronary Events (GRACE) risk scores in acute coronary syndrome. Am J Cardiol **2010**; 106: 1709-1716.
12. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, et al. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST-elevation acute coronary syndromes: application of the TIMI risk score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. Eur Heart J **2002**; 23: 223-229.
13. Januzzi JL Jr, Newby LK, Murphy SA, et al. Predicting a late positive serum troponin in initially troponin-negative patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: clinical predictors and validated risk score results from the TIMI IIIB and GUSTO IIA studies. Am Heart J **2006**; 151 (2): 360-366.
14. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI: a method for prognostication andtherapeutic decision making. JAMA **2000**; 284: 835-842.
15. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevationacute coronary syndromes: troponin alone is not enough. Am J Med **2009**; 122: 107-108.
16. Scirica BM, Cannon CP, Antman EM, et al. Validation of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TMI) risk score for unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction in the TIMI III Registry. Am J Cardiol **2002**; 90: 303-305.
17. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. Eur Heart J **2007**; 28: 1072-1078.
18. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, et al. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI risk score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. Eur Heart J **2002**; 23: 223-229.
19. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin Tand the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. Circulation **1996**; 93: 1651-1657.
20. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, et al. for the PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. J Am Coll Cardiol **2001**; 38: 64-71.
21. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. Circulation **2002**; 106: 974-980.
22. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretis peptide and others risk markers for separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients which unstable coronary disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. Circulation **2003**; 108: 275-281.
23. Wong JA, Goodman SG, Yan RT, et al. Canadian Acute Coronary Syndromes I and II, and Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE) Investigators. Temporal management patterns and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in patients with kidney dysfunction. Eur Heart J **2009**; 30 (5): 549-557.
24. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, et al. Prognostic Implications of Abnormalities in Renal Function in Patients With Acute Coronary Syndromes. Circulation **2002**; 106: 974-980.
25. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, et al. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. Am Heart J **2004**; 147: 623-629.
26. Hanna EB, Chen AY, Roe MT, et al. Characteristics and in-hospital outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention. JACC Cardiovasc Interv **2011**; 4 (9): 1002-1008.
27. Gibson M, Dumaine RL, Gelfand EV, et al. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13 307 patients in five TIMI trials. Eur Heart J **2004**; 25: 1998-2005.
28. Go J, Narmi A, Sype J, et al. Impact of renal dysfunction on the prognostic value of the TIMI risk score in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. Coron Artery Dis **2011**; 22 (6): 411-415.
29. El-Menyar A, Zubaid M, Sulaiman K, et al. In-hospital major clinical outcomes in patients with chronic renal insufficiency presenting with acute coronary syndrome: data from a Registry of 8176 patients. Mayo Clin Proc **2010**; 85 (4): 332-340.
30. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med **1996**; 335: 1342-1349.
31. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The Prognostic Value of Serum Troponin T in Unstable Angina. N Engl J Med **1992**; 327: 146-150.
32. Allan S Jaffe The 10 commandments of troponin. with special reference to high sensitivity assays. Heart **2011**; 97: e940-e946.
33. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponina. Am Heart J **2011**; 161: 68-75.
34. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. N-Terminal Pro–Brain Natriuretic Peptide and Other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients with Unstable Coronary Artery Disease: A Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV Substudy. Circulation **2003**; 108: 275-281.
35. Hamm CW, Braunwald E. A Classification of Unstable Angina Revisited. Circulation **2000**; 102: 118-122.
36. Macín SM, Perna ER, Coronel ML, et al. Influencia de la concentración de glucemia en el momento del ingreso en la evolución a largo plazo de los pacientes con síndrome coronario agudo. Rev Esp Cardiol **2006**; 59 (12): 1268-1275.
37. Macín SM, Perna ER, Augier N, et al. Características clínicas y evolución a largo plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca como complicación del infarto agudo de miocardio, Rev Esp Cardiol **2005**; 58 (7): 789-796.
38. Fácila L, Morillas P, Quiles J, et al. Prognostic significance of heart rate in hospitalized patients presenting with myocardial infarction. World J Cardiol **2012**; 4 (1): 15-19.
39. Boari B, Mari E, Gallerani M, et al. Temporal variation of heart failure hospitalization: does it exist?. Rev Cardiovasc Med **2011**; 12 (4): 211-218
40. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, et al. Frailty Is Independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non–ST-segment elevation myocardial infarction. Circulation **2011**; 124: 2397-2404.
41. Scirica BM. Acute Coronary Syndrome. Emerging Tools for Diagnosis and Risk Assessment. J Am Coll Cardiol **2010**; 55: 1403-1415.
42. McGeechan K, Macaskill P, Irwig L, et al. Assessing new biomarkers and predictive models for use in clinical practice: a clinician's guide. Arch Intern Med **2008**; 168: 2304-2310.
43. Cháfer N, Palau P, Núñez J. Acute coronary syndrome complicated by heart failure as predictor of long-term infarction. Rev Clin Esp **2011**; 211 (11): 549-559.

Rev Fed Arg Cardiol. 2012; 41(4): 284-286

Comunicaciones Breves

Interrupción de la vena cava inferior. No siempre sinónimo de isomerismo izquierdo en el feto. *Presentación de 3 casos*

Inferior vena cava interruption. Not always a synonym of left isomerism in the fetus. Presentation of three cases

Carlos García Guevara, Felipe Somoza, Carlos García Morejón, Andrés Savío Benavides, Osvaldo Salas, Carlos George

Cardiocentro Pediátrico "William Soler". La Habana, Cuba.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 7 de junio de 2012
Aceptado después de revisión el 1 de agosto de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Versión Online: www.fac.org.ar/revista

RESÚMEN

Se presentaron tres casos, con examen sonográfico realizado en el segundo trimestre de la gestación, en los cuales se sospechó la presencia de la interrupción de la porción hepática de la vena cava inferior e isomerismo izquierdo. El estudio ecocardiográfico fetal, realizado en el Cardiocentro Pediátrico "William Soler", centro de referencia para el diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas en Cuba, demostró la ausencia de la vena cava inferior y su no asociación con cardiopatías congénitas. La interrupción de la vena cava inferior es una entidad poco frecuente en pacientes con corazón normal, motivo por el cual nos propusimos reportar estos dos casos que evidencian la importancia del estudio ecográfico como herramienta indispensable para efectuar un adecuado asesoramiento cardiogenético.

Palabras claves: Interrupción de vena cava inferior. Isomerismo izquierdo. Diagnóstico prenatal. Cardiopatía congénita. Síndrome heterotáxico.

Inferior vena cava interruption. Not always a synonym of left isomerism in the fetus. Presentation of three cases.

ABSTRACT

Three cases are presented with sonographic evaluation, performed by the second quarter of pregnancy, where the suspicion of inferior vena cava interruption and left isomerism presence was reported. The fetal echocardiographic study, carried out at the Pediatric Cardiological Center "William Soler" in Havana, a reference institution for the prenatal diagnosis of congenital cardiopathies, demonstrated the absence of the inferior vena cava and its no association with congenital cardiopathies. The inferior vena cava interruption is an infrequent entity in patients with normal heart, a reason why we decided to report these two cases, evidencing the importance of the sonographic study as an indispensable tool to perform adequate cardiogenetic counseling.

Keywords: Inferior vena cava interruption. Left isomerism. Prenatal diagnosis. Congenital cardiopathy. Heterotaxy syndrome.

Autor para correspondencia: **Dr. Carlos García Guevara.** Avenida 43. N° 1418 esquina calle 18 (11900) La Habana, Cuba.
e-mail: carlos.guevara@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Los marcadores sonográficos de cardiopatías congénitas son aquellos grupos de lesiones intra o extracardíacas que, aunque pueden ser variantes normales en la población general, se asocian con frecuencia a defectos estructurales cardiacos. La interrupción de la vena cava inferior con continuidad ácigos mayor, es un ejemplo de ello (otros son el incremento de la transluscencia nucal entre las 11-14 semanas de gestación, la persistencia de la vena cava superior izquierda y la desproporción de las cavidades cardíacas)[1].

La interrupción de la vena cava inferior infrahepática y su continuación por el sistema venoso ácigos (Ac), se define como la ausencia de la vena cava inferior (VCI) entre las venas renales y las venas hepáticas. La vena cava inferior tiene, al menos, doce orígenes embriológicos emparentados con los sistemas venosos vitelinos y umbilicales, colaborando también en su formación venas de los diferentes órganos que drenan en ella[2]. Alteraciones en el desarrollo de estos dos últimos sistemas venosos, pueden originar patologías como la interrupción de la vena cava inferior con continuidad ácigos mayor, situación muy frecuente en casos de isomerismos[3]. Sin embargo, este hallazgo, no excluye la posibilidad, muy rara por cierto, de encontrarse como un defecto aislado. Por este motivo consideramos de interés la presentación de tres casos de fetos con interrupción de vena cava inferior con continuidad ácigos mayor sin defecto estructural cardiaco, dada la utilidad en el asesoramiento cardiogenético.

CASOS CLÍNICOS

Se presentan 3 casos, previo consentimiento informado de las parejas para describir las características clínicas e informar los resultados de las pruebas de diagnóstico prenatal. Las tres pacientes fueron evaluadas en nuestra institución (centro de referencia nacional), remitidas con diagnóstico de sospecha de isomerismo izquierdo, entre las 22 y las 25 semanas de gestación, con edad materna menor de 35 años en ambos casos. Las mismas eran clasificadas como bajo riesgo genético para feto afectado con cardiopatía congénita. Ecográficamente fueron examinadas con equipos Aloka SSD 5500 de fabricación japonesa con transductores sectoriales de 3 y 5 Mhz, así como equipo ATL, de fabricación americana con trandsductor convexo de 5 Mhz. En todos los casos se realizaron análisis secuenciales del corazón utilizando todas las vistas de la ecocardiografía fetal[4], complementadas con el uso del Doppler color. Se obtuvo un respaldo digital en ambos casos, para su estudio y análisis posterior. Los recién nacidos fueron producto de parto normal, institucional con peso normal, apgar 9/9, y se evaluaron mediante ultrasonografia, ecocardiografía postnatal y otros estudios complementarios.

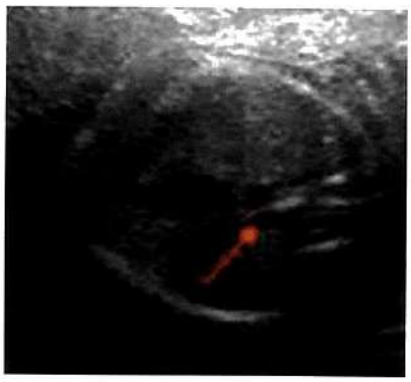


FIGURA 1.
Vista transversal a nivel del estómago. Se señaliza la aorta y más posterior se visualiza otro vaso que es la vena ácigos mayor.

FIGURA 2.
Vista 3 Vasos. Se observa un vaso (ácigos mayor) entrando a la vena cava superior.

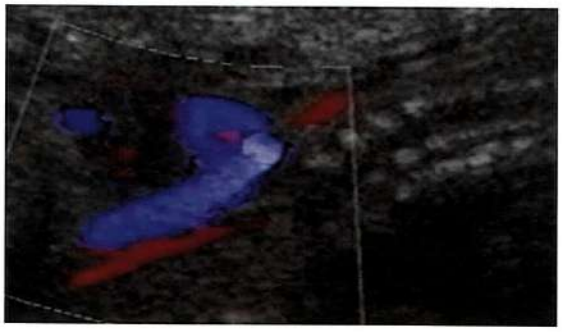


FIGURA 3.
Vista longitudinal a nivel de abdomen, se observa un vaso posterior (vena ácigos) (rojo) y otro anterior (arteria aorta) (azul).

DISCUSIÓN

La VCI se forma como resultado de la aparición y regresión de 3 pares de venas embrionarias. La vena ácigos mayor en la vida fetal es la cardinal posterior derecha, que luego se acopla a la cardinal anterior derecha (futura cava superior). En la génesis de la cava inferior colaboran en gran medida las venas vitelinas y las umbilicales (también llamadas onfalomesentéricas o alantoideas), que drenan en la vida fetal en el seno venoso (futura aurícula derecha). También colaboran en formación de la VCI otras venas "locales" de otros órganos. Cuando estas venas se "tocan" anómalamente con la cardinal posterior derecha en lugar del seno coronario, se fusionan y luego drenan

anómalamente en la cardinal posterior derecha (futura ácigos mayor) y así la cava superior tiene mayor tamaño. Cuando esto ocurre la cava inferior se queda "sin sangre" que transportar y por ello se interrumpe, situación muy frecuente en los isomerismos izquierdos, que a su vez casi siempre se acompañan de drenaje venoso pulmonar anómalo total, ya que las venas pulmonares y su colector común drenan de forma patológica en otra estructura venosa distinta a la aurícula izquierda[2-5].

El diagnóstico de esta anomalía es posible intraútero[6]. La VCI ha sido estudiada mediante secciones transversas y sagitales del abdomen fetal. Dentro de las vistas transversales la vista transversa abdominal a nivel del estómago, la vista de las cuatro cámaras y la de los tres vasos serán las más importantes para su diagnóstico[1].

En los pacientes estudiados, los resultados de la evaluación del corazón fetal, empleando las vistas antes mencionadas fueron los siguientes:

1. La vista transversa del abdomen fetal arroja una anormal disposición en la localización de las estructuras vasculares .Recordemos que en la disposición normal, la aorta abdominal se encuentra por delante y a la izquierda del cuerpo vertebral; la vena cava inferior por delante de la aorta y a la derecha de la línea media imaginaria trazada entre la columna vertebral y la inserción del cordón umbilical[7]. En nuestros casos se evidenció la presencia de un vaso no pulsátil (vena ácigos) a la derecha de la columna y más atrás que la aorta abdominal (**Figura 1**).
2. En la vista reina de la ecocardiografía fetal (cuatro cámaras), por detrás de la aurícula izquierda se observa siempre la aorta como único vaso evidente visible[8]. En nuestros casos la continuación ácigos mayor, se visualizó también en este plano, a la derecha de la aorta descendente torácica.
3. En la vista de 3 vasos, al estar la VCI interrumpida y el retorno efectuarse por el sistema ácigos, esta vena desembocaba a nivel de la VCS. El tamaño entonces de este vaso era mayor que en condiciones habituales, un ligero movimiento del transductor en sentido cefálico permitió confirmar la desembocadura de la ácigos en la VCS (**Figura 2**).
4. En un corte sagital del abdomen del feto visualizamos "2 vasos" en paralelos, con una ácigos mas posterior a la aorta, lo cual fue corroborado al usar el doppler color con este último vaso coloreado en rojo y el vaso aórtico en azul, teniendo en cuenta la dirección de los flujos y la posición del transductor (**Figura 3**).

Estos datos nos hicieron pensar que estábamos en presencia de una interrupción de la vena cava inferior, caracterizada por lo signos ecocardiográficos antes mencionados, pero teniendo en cuenta que la interrupción de la cava inferior es extremadamente rara en pacientes con corazón normal, y considerando que dicha anomalía está presente en casi el 80% de los casos de isomerismos izquierdos, caracterizados estos por su asociación con los canales auriculoventriculares, anomalías de conexión de las venas pulmonares, doble tracto de salida del ventrículo derecho, comunicación interauricular amplia, estenosis o atresia pulmonar, posición anormal del corazón fetal y anomalías de la vena cava superior[9], se realizó una observación aún más detallada del corazón fetal, aspecto importante si recordamos que la asociación de la interrupción de la VCI con canal auriculoventricular, bloqueo auriculoventricular y poliesplenia se relaciona con una elevada mortalidad perinatal[10], hallazgos no demostrados en estos casos.

El asesoramiento cardiogenético y manejo perinatal de los casos de interrupción de la VCI, dependerá fundamentalmente de las anomalías cardíacas asociadas[11]. En los casos aislados, el tamaño de la vena es adecuado para el apropiado retorno venoso, por lo que la fisiología es normal sin existir consecuencias clínicas durante la vida postnatal. Sin embargo, su conocimiento es importante en caso de asociación a cardiopatías congénitas para la preparación preoperatoria de bypass cardiopulmonares o para evitar dificultades durante el cateterismo cardiaco[12].

CONCLUSIONES

Se debe insistir en la importancia de enfatizar durante la ecografía del feto en la correcta evaluación del situs vascular y agotar todos los cortes existentes para descartar otras anomalías cardíacas asociadas a la interrupción de la VCI como herramienta imprescindible para garantizar un adecuado asesoramiento cardiogenético a la pareja.

BIBLIOGRAFÍA

1. Viñal F, Muñoz M, Giuliano A: Marcadores sonográficos de cardiopatías congénitas, Interrupción de la VCI: a propósito de nuestra experiencia y resultados Rev Chil Obstet. Ginecol **2002**; 67 (4): 280-287.
2. Somoza F, Bruno M (Eds). Cardiología pediátrica Cardiología perinatal ISBN -13 978-987-05-0687-4. Editorial ISAG Buenos Aires, Argentina. **2007**.
3. Li H, Wei J, Ma Y, et al .Prenatal diagnosis of congenital heart heart abnormalities and clinical analisis. J Zhejiang Univ SCI. **2005**; 6B (9): 903-905.
4. Allan L. Technique of fetal echocardiography. Pediatr Cardiol **2004**; 25: 223-233.
5. Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM: Human malformations and related anomalies. 1st ed. Oxford: University Press, Inc **1993**; 265.
6. Allan LD, Cook AC, Huggon IC. Fetal Echocardiography. A Practical Guide. Cambidge **2009**.
7. García C, Savío A, García C. Ecocardiografía prenatal en DVD. Edición 1.0 Ciudad de La Habana: MINSAP; **2008**.
8. García C, Arenciabia J, Ley l, et al. Vistas ultrasonográficas empleadas en el pesquisaje de cardiopatías congénitas en el primer nivel de atención. Rev Cub Genet Comunit **2009**; 3 (1): 16-21.
9. Berg C, Geipel A, Kohl T, et al. Fetal echocardiographic evaluation of atrial morphology and the prediction of laterality in cases of heterotaxy syndromes. Ultasound Obstet Gynecol **2005**, 26: 538-545.
10. Lim JS, McCrindle BW, Smallhorn JF, et al. Clinical features, manangement outcomes of children with fetal and postnatal diagnosis of isomerism syndroms.Circulation **2005**; 112: 2454-2461.
11. Berg C, Geipel A, Kamil D, et al. The syndrome of left isomerism: sonographic findings outcome in prenatally diagnosed cases. J Ultrasound Med **2005**; 24: 921-931.
12. Pasquini L, Tan T, Ho SY, et al. The implication of fetal outcome of an abnormal arrangement of the abdominal vessel.Cardiol Young **2005**; 15: 35-42.

Rev Fed Arg Cardiol. 2012; **41(4):** 287-291

Caso Clínico

Fibrilación auricular con WPW y su ablación dentro del seno coronario

Atrial Fibrillation with WPW and Ablation within the Coronary Sinus

José Luis Serra, Ana Constanza Lagos, Ariel Baena

Unidad Cardiovascular. Sanatorio Allende. Córdoba, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 8 de junio de 2012
Aceptado después de revisión el
6 de septiembre de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Versión Online: **www.fac.org.ar/revista**

RESÚMEN

Se presenta el caso clínico de un joven varón con episodio de Fibrilación Auricular de muy rápida frecuencia ventricular debido a Síndrome de Wolff- Parkinson -White. Su resolución del evento agudo por cardioversión eléctrica y su curación definitiva por medio de la Ablación por radiofrecuencia. Se muestra la particularidad de haber encontrado una vía posterior izquierda sub-epicárdica con la consiguiente necesidad de emitir radiofrecuencia dentro del Seno Coronario.

Palabras clave: WPW. Vía accesoria epicárdica.

Atrial Fibrillation with WPW and Ablation within the Coronary Sinus.

ABSTRACT

The case of a young man with an acute episode of atrial fibrillation with very fast ventricular response due to Wolff-Parkinson-White syndrome that was acutely treated with electrical cardioversion is shown. Subsequently a radiofrequency ablation was performed inside the Coronary Sinus due to the finding of an epicardial left posterior accessory pathway.

Keywords: WPW. Epicardial accessory pathway.

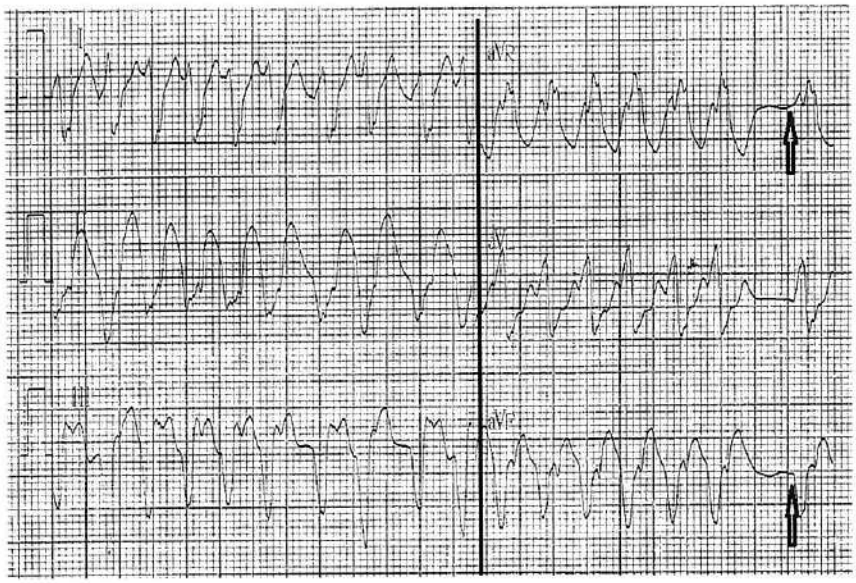
INTRODUCCIÓN

La presencia de preexcitación (Intervalo PR corto y onda delta) en un ECG es un marcador de riesgo de taquiarritmias supraventriculares. Una de ellas, la Fibrilación Auricular (FA), puede causar fibrilación ventricular en ocasiones, permitido esto por la presencia de una vía accesoria con capacidad de rápida recuperación (Periodo refractario corto). La ablación por radiofrecuencia (RF) es la mejor opción terapéutica preventiva de estos sucesos. Se presenta un caso en donde para ablacionar dicha vía fue necesario realizar RF dentro del Seno Coronario (SC).

CASO CLÍNICO

Un joven de 18 años de edad que, durante un concierto de Rock, comenzó súbitamente a sentirse muy mareado y con dolor precordial, presentándose a la guardia pálido, sudoroso, muy taquicárdico e hipotenso. El ECG (**Figura 1 A** y **B**) mostró una taquicardia irregular, de 220/min promedio, de complejo ancho. Refería como antecedente un intento de ablación por RF años atrás, en otra institución, por un diagnóstico de Síndrome de Wolff-Parkinson- White (WPW). Sin otros antecedentes patológicos relevantes, ni la consumición de drogas

Autor para correspondencia: **Dr. José Luis Serra.** Sanatorio Allende. Cardiología. Hipólito Irigoyen 384. (5000) Córdoba.
e-mail: joseluisserra@arnet.com.ar



1A.

1B.

FIGURA 1A y B.
ECG en 12 derivaciones durante Fibrilación Auricular. Las flechas indican el comienzo de las ondas Deltas.

o alcohol previamente. Aún sin estos antecedentes de su historial, el cuadro clínico y el ECG debe llevar a una cardioversión eléctrica a la brevedad, la que se realizó exitosamente. El ECG tomado posteriormente en Ritmo Sinusal (RS) (**Figura 2**) permite analizar con más datos el primero. La taquicardia irregular y muy rápida nos lleva a inferir un diagnóstico de FA. Nos marca en este ECG una máxima preexcitación el hecho de un QRS muy ancho con un comienzo empastado, más fácilmente observable en los QRS precedidos de cierta pausa (marcados con flecha en **Figura 1**). El inicio del QRS en FA en cada derivación es muy similar a la onda delta observada en RS. El final del QRS, también ancho, tipo Bloqueo de Rama Derecha podría ser por una activación del Ventrículo derecho a través de su sistema de conducción normal con Bloqueo de dicha Rama frecuencia dependiente y/o por activarse gran parte de dicho ventrículo por la misma vía accesoria, que de acuerdo al ECG en 12 derivaciones permite inferir la presencia de una vía accesoria izquierda. Utilizando los clásicos algoritmos para localización por ECG de las vías, podría ser una izquierda posteroseptal, posterior o posterolateral[1,2] o incluso con más precisión, subepicárdica posteroseptal[3]. Un ecocardiograma posterior mostró ausencia de patología estructural.

La realización de un Estudio electrofisiológico mostró la presencia de una vía accesoria postero-lateral izquierda. Fue inefectiva la emisión de RF por vía retrógrada transaórtica-Ventrículo Izquierdo, en posición submitral, o sea abordando el anillo mitral por debajo de la valva posterior, en donde no se encontró ningún sitio en que la activación ventricular local precediese al comienzo de la onda delta. El mejor intervalo onda V- onda delta fue de 0 msegs, o sea coincidentes en su inicio. En estos intentos de ablación uno busca una onda V que preceda en algunos milisegundos al inicio de la onda delta. En dicha área la emisión de RF no logró, ni siquiera transitoriamente, anular la preexcitación. Frente a esta situación se mapeó con el catéter de ablación el interior del SC donde se encontró un sitio, a unos 2 cms del Ostium del SC, en el que las ondas A y V, y muy seguramente una onda señalando la existencia de la vía accesoria, interpuesta entre las 2 anteriores, estaban totalmente unidas, dando lugar a una onda "única", muy fraccionada, imagen no detectada desde el endocardio (**Figura 3**). Este tipo de electrograma está mostrando un sitio donde la activación ventricular sucede inmediatamente a la auricular, o sea la misma área donde está la vía accesoria buscada. No se pretendió diferenciar las 3 ondas involucradas en el mismo conjunto, ya que para dicho menester era necesario realizar estimulación Auricular y / o Ventricular programada

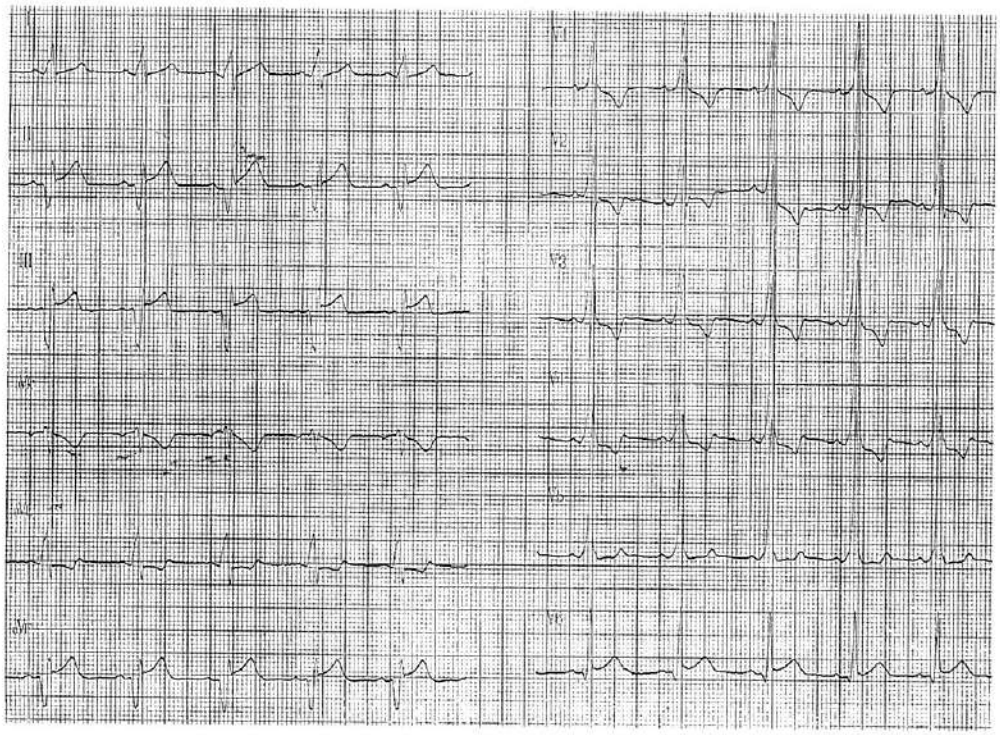


FIGURA 2.
ECG en 12 derivaciones en Ritmo Sinusal. Se observa preexcitación con intervalo PR corto y presencia de onda Delta. Patrón de preexcitación igual, aunque en menor grado, que durante Fibrilación Auricular.

con la posible inducción de FA, evento que se quería evitar, y ya que sólo sería útil desde un punto de vista académico. El emitir RF dentro del SC puede traer aparejado complicaciones. Mientras más distal dentro del mismo, al disminuir su calibre, estos inconvenientes pueden ser más frecuentes. Frente a la potencialidad "maligna" que presentaba esta vía accesoria en este joven, se procedió a la emisión de RF limitando la máxima temperatura a 50 grados centígrados, con un catéter con electrodo de 4 mms. La 1era emisión, de 60 segundos de duración, en este sitio, bloqueó la conducción a través de la vía, retomando inmediatamente su funcionalidad al cesar la RF, indicando que se estaba cerca de la misma y que la temperatura logró anularla transitoriamente, pero no lo suficiente para necrosarla, o que era más ancha de lo habitual. Se retiró el catéter unos 5 mms y se volvió a emitir RF en el sitio donde se registró los electrogramas mostrados en la **Figura 4**, logrando un bloqueo rápido y definitivo de la conducción a través de dicha vía. En la **Figura 5** podemos ver el electrograma post RF, cuando ya no hay preexcitación, obtenido en el SC en el sitio de la RF y el obtenido submitralmente con el catéter en el Ventrículo izquierdo, observándose bien separadas las ondas A y V, diferente a lo observado en los mismos canales pre ablación (**Figuras 3** y **4**). En la **Figura 6** se observa la localización de los catéteres en la radioscopia. El paciente fue dado de alta al día siguiente con un ECG normal y sin evidencia de complicación alguna.

DISCUSIÓN

En lo referente a la presentación clínica de este caso, el mismo pone en evidencia la potencialidad maligna del WPW. En un joven, sin otra cardiopatía, sin previo aviso, puede ser el causante de una Muerte Súbita cardíaca. Con respecto al manejo clínico de la emergencia en el contexto de una FA con WPW cabe destacar que está contraindicado el uso de drogas que, frenando la conducción por el Nódulo A-V (digital, betabloqueantes, diltiazen / verapamilo, la misma amiodarona en forma endovenosa), facilite y magnifique la cantidad de miocardio ventricular preexcitado, que sumado a una muy elevada frecuencia, puede desencadenar una Fibrilación Ventricular. La conducta apropiada es la cardioversión eléctrica.

En referencia a lo interesante de este caso desde el punto de vista electrofisiológico está las características de localización anatómica de la vía accesoria. La pared venosa del SC está rodeada de una manga de miocardio auricular que se extiende por 25 a 50 mm desde el Ostium del SC, o sea que existe una continuidad natural entre el miocardio de Aurícula derecha y el que rodea a la pared del SC. Usualmente este miocardio del SC está separado del miocardio de la Aurícula izquierda, pero a veces bandas de músculo los unen[4,5].

La continuidad eléctrica por haces musculares que unen el miocardio del SC con el ventrículo es menos común. Pero si están presentes, son el sustrato de la preexcitación , unien-

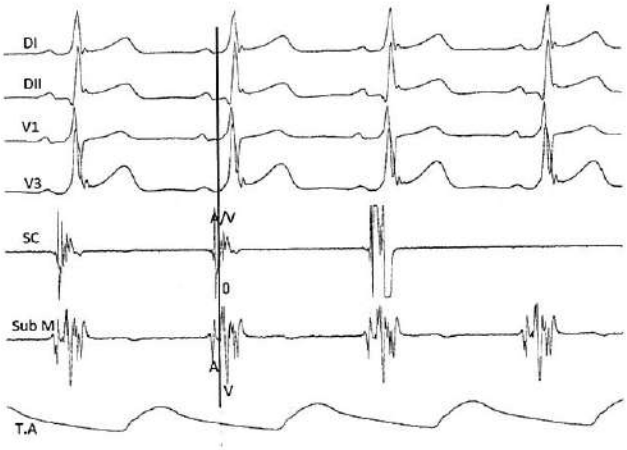


FIGURA 3.
Registro durante mapeo. Cuatro derivaciones de **ECG**, 2 de electrogramas a saber: **SC:** catéter dentro del Seno Coronario, en 1er sitio de ablación donde la conducción por la vía accesoria se bloqueó transitoriamente. Nótense la onda **A** y **V** totalmente unidas, sin poder determinar una separación entre ambas. **Sub M**: registro del catéter localizado en Ventrículo Izquierdo, submitral, en sitio donde la emisión de radiofrecuencia fue inefectiva. Nótese una separación entre las ondas **A** y **V**, la cual comienza en forma sincrónica con el inicio de la onda Delta (barra vertical). **T.A:** control intravascular de Tensión Arterial.

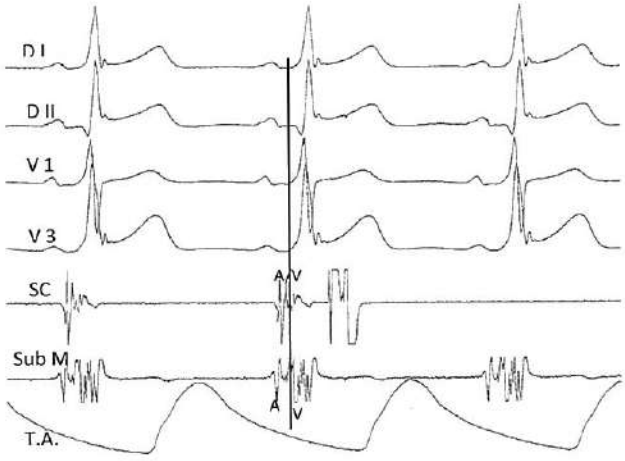


FIGURA 4.
Igual a 3, salvo el registro del electrograma en Seno Coronario (**SC**), sitio donde la emisión de radiofrecuencia bloqueó en forma definitiva a la vía accesoria.

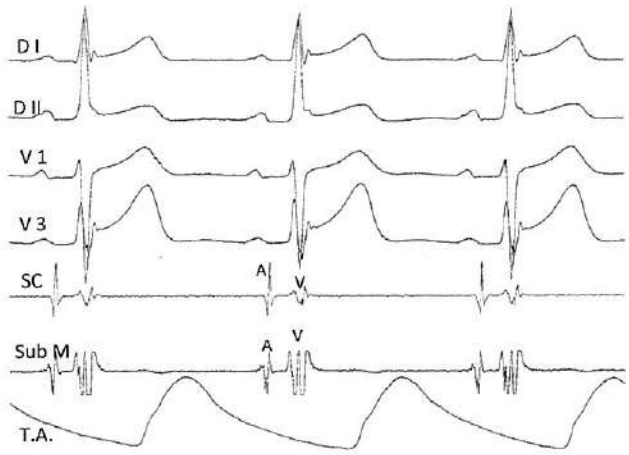


FIGURA 5.
El mismo registro que en figura 4, luego de la radiofrecuencia. Nótese la ausencia de preexcitación en el ECG de superficie y la separación franca en ambas localizaciones endocavitarias entre las ondas **A** y **V**.

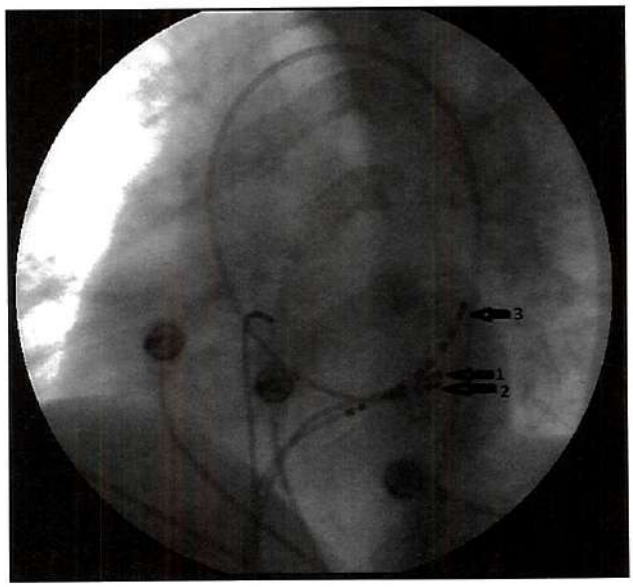


FIGURA 6.
Localización por radioscopia de los catéteres en el sitio de ablación exitosa. Oblicua anterior izquierda caudada. **Flecha 1**: catéter abladador en el Seno Coronario. **Flecha 2**: catéter en posición submitral en Ventrículo Izquierdo. **Flecha 3**: catéter decapolar en Seno Coronario.

do la AD y/o la AI con el miocardio epicárdico de la porción posterior del septum interventricular y / o con la pared libre posterior del VI –dependiendo de cuál sea el sitio de inserción en el ventrículo de dicho/s haz o haces muscular /es. Esta situación viene a constituir lo que se denominan vías accesorias epicárdicas, llamadas así, por atravesar el surco A-V a través de la manga miocárdica del SC, insertándose en la superficie epicárdica ventricular. Estas conexiones son encontradas en un 3 a 6% de las autopsias, constituyen alrededor de un 4% de las vías accesorias izquierdas y un 10% de las ablaciones previamente fallidas. Esto último se debe a que, contrariamente a la mayoría de las estas vías, que tienen una inserción ventricular subendocárdica y que son accesibles a la RF desde el endocardio, a estas epicárdicas no les llega la suficiente potencia y

temperatura para ablacionarlas desde el interior del corazón y pueden requerir RF dentro del mismo SC[6,7].

Cómo se mencionó en la presentación, la emisión de RF en este vaso puede acarrear complicaciones. Se han descripto la formación de trombos murales[8], de taponamiento pericárdico y pericarditis[9], incluso mencionado la posibilidad de daño a la arteria Circunfleja. En este caso, donde el episodio de FA mostró la presencia de una vía accesoria con un muy corto periodo refractario, con intervalos R-R tan cortos como 200 msegs, siendo esto marcador de posible desencadenante de Fibrilación Ventricular y muerte súbita, consideramos no había lugar a no intentar ablacionar dicha via. Con los cuidados adecuados la RF dentro del SC puede ser segura[10].

Otros medio por catéter de realizar RF dentro del SC buscando más seguridad es la utilización de catéter irrigado, lo que permite utilizar más potencia con menos temperatura e impedancia que con los catéteres comunes, siendo efectiva y sin complicaciones[11]. También se ha utilizado ablación por crioterMia con éxito y sin complicaciones[12].

Se han descripto situaciones en que todo lo anterior no pudo ser efectivo, debiendo acceder a dichas vías por el pericardio utilizando una aproximación percutánea epicárdica[13,14], e incluso fue necesaria, en algunos casos descriptos, la cirugía como último recurso. En un reporte se ha detectado que estas vías pueden estar principalmente compuestas de tejidos con características de tejido especializado de conducción[15] en lugar del común miocardio que normalmente las componen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chiang CE, Chen SA, Teo WS et al: An accurate stepwise electrocardiographic algorithm for localization of accessory pathways in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome from a comprehensive analysis of delta waves and R/S ratio during sinus rhythm. Am J Cardiol **1995**; 76: 40-46.
2. Fitzpatrick AP, Gonzales RP, Lesh MD, et al. New algorithm for the localization of accessory atrioventricular connections using a baseline electrocardiogram. J Am Coll Cardiol **1994**; 23: 107-116.
3. Arruda MS, McClelland JH, Wang X, et al. Development and Validation of an ECG Algorithm for Identifying Accessory Pathway Ablation Site in Wolff-Parkinson-White Syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol **1998**; 9: 2-12.
4. Chauvin M, Shah DC, Haisssaguerre M et al. The Anatomic Basis of Connections Between the Coronary Sinus Musculature and the Left Atrium in Humans. Circulation **2000**; 101: 647-652
5. Von Ludinghausen M, Ohmachi N, Boot C. Myocardial coverage of the coronary sinus and related veins. Clin Anat. **1992**; 5:1-15.
6. Langberg JJ, Man KC, Vorperian VR et al. Recognition and catheter ablation of subepicardial accessory pathways. J Am Coll Cardiol **1993**; 22: 1100-1104.
7. Sun Y, Arruda M, Otomo K, et al. Coronary Sinus-Ventricular Accessory Connections Producing Posteroseptal and Left Posterior Accessory Pathways Incidence and Electrophysiological Identification . Circulation **2002**; 106: 1362-1367.
8. Haissaguerre M, Gaita F, Fischer B et al. Radiofrequency Catheter Ablation of Left Lateral Accessory Pathways Via the Coronary Sinus. Circulation **1992**; 86: 1464-1468.
9. Jackman WM, Wang X, Friday KJ, et al. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff–Parkinson–White syndrome) by radiofrequency current. N Engl J Med **1991**; 324: 1605-11.
10. Giorgberidze I, Saksena S, Krol RB et al. Efficacy and safely of radiofrequency catheter ablation of left-sided accessory pathways through the coronary sinus. American Journal of Cardiology **1995**; 76: 359-365.
11. Yamane T, Jaïs P, Shah DC et al. Efficacy and Safety of an Irrigated-Tip Catheter for the Ablation of Accessory Pathways Resistant to Conventional Radiofrequency Ablation. Circulation **2000**; 102: 2565-2568.
12. Gaita F, Paperini L, Riccardi R et al. Cryothermic Ablation Within the Coronary Sinus of an Epicardial Posterolateral Pathway. J Cardiovasc Electrophysiol **2002**; 13: 1160-1163.
13. Ho I, d'Avila A, Ruskin J et al. Percutaneous Epicardial Mapping and Ablation of a Posteroseptal Accessory Pathway. Circulation **2007**; 115: e418-e421.
14. Schweikert RA, Saliba WI, Tomassoni G et al. Percutaneous Pericardial Instrumentation for Endo-Epicardial Mapping of Previously Failed Ablations. Circulation **2003**;108: 1329-1335.
15. Sapp J, Soejima K, Couper GS et al. Electrophysiology and anatomic characterization of an epicardial accessory pathway. J Cardiovasc Electrophysiol **2001**; 12: 1411-1414.

Rev Fed Arg Cardiol. 2012; 41(4): 292-295

Caso Clínico

Endocarditis infecciosa de válvula tricúspide nativa asociada a lupus eritematoso sistémico y púrpura trombótica trombocitopénica

Tricuspid valve endocarditis associated to lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura

Ramón Nicasio Herrera, María Victoria Lobo, Rafael Bertolaccini, Julio Miotti

Hospital Centro de Salud "Zenón J Santillán". San Miguel de Tucumán. Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 27 de marzo de 2012
Aceptado después de revisión el
16 de junio de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

El autor declara no tener
conflictos de interés

Versión Online: **www.fac.org.ar/revista**

RESÚMEN

La endocarditis infecciosa (EI) de válvula tricúspide nativa solo representa del 5 al 10% de todo los casos de EI y raramente se presenta en ausencia de uso de drogas endovenosas, utilización de catéteres venosos centrales, marcapasos cardiacos, presencia de anormalidades cardíacas congénitas o adquiridas, o sin compromiso del estado inmunitario. La pueden producir diversos agentes patógenos causales, siendo el más frecuente el Estafilococo Aureus. La prevalencia de EI en él lupus eritematoso sistémico (LES) es del 1 al 4%. Es difícil el diagnóstico diferencial entre EI asociada a LES y LES activo con vegetación de Libman Sacks. La asociación de Púrpura trombocitopénica trombotica con LES es sumamente infrecuente, se ha establecido que podría deberse a factores etiopatogenicos comunes representados por la disminución en ambos casos de la inhibición de la actividad ADAMTS-13. Los corticoides alteran la historia natural de las manifestaciones cardiovasculares del LES; y aunque representan un factor de riesgo para EI en el LES, se ha reportado que al disminuir la incidencia de vegetaciones de Libman Sacks ejercerían un efecto beneficioso disminuyendo la posibilidad de colonización bacteriana.

Palabras clave: Endocarditis infecciosa. Libman-Sacks. Lupus Eritamatoso Sistémico. Púrpura trombocitopénica trombotica. Válvula nativa tricúspidea.

Tricuspid valve endocarditis associated to lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura.

ABSTRACT

Infective endocarditis (IE) of native tricuspid valve represents only 5 to 10% of all cases of IE and rarely occur in absence of intravenous drug use, use of central venous catheters, cardiac pacemakers, congenital or acquired cardiac abnormalities, or without involvement of the immune status. It can be caused by various pathogens, most frequently by staphylococcus aureus. Prevalence of IE in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is around 1 to 4%. It is difficult to differentiate between IE associated with SLE and active SLE with Libman-Sacks vegetation. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with SLE is extremely rare. It has been established that it could be due to common pathogenetic factors

Autor para correspondencia: **Dr. Ramón Nicasio Herrera.** Marcos Paz 798. (4000). Tucumán, Argentina.
e-mail: nicasioherrera@arnet.com.ar

represented by the decreased inhibition of ADAMTS-13 activity. Corticosteroids alter the natural history of cardiovascular manifestations of SLE; and although they represent a risk factor for IE in SLE, it has been reported that decreasing the incidence of Libman-Sacks vegetations exerts a beneficial effect by reducing the possibility of bacterial colonization.
Keywords: Infectious endocarditis. Libman-Sacks. Systemic Lupus Erythematosus. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Native tricuspid valve.

INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) de válvulas nativas ha sufrido cambios significativos en su epidemiología. La incidencia de casos de EI sin cardiopatía predisponente aumento significativamente y el estafilococo continúa siendo la causa etiológica más frecuente[1]. La EI de válvula tricúspide nativa solo representa del 5 al 10% de todo los casos de EI y raramente se presenta en ausencia de uso de drogas endovenosas, utilización de catéteres venosos centrales, marcapasos cardiacos, presencia de anormalidades cardíacas congénitas o adquiridas, o sin compromiso del estado inmunitario[2].

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) puede afectar todas las estructuras cardíacas. Las alteraciones de las válvulas debido a la presencia de vegetaciones trombóticas abacterianas, denominadas de Libman-Sacks, se presenta con una incidencia que varía del 9 al 60% en distintas series de autopsias[3]. Estas lesiones a su vez son consideradas factor de riesgo para desarrollar EI. La prevalencia de EI en pacientes con LES es del 1 al 4%[4]. Es infrecuente la asociación documentada de LES con purpura trombotica trombocitopenica (PTT)[5] y la presencia simultánea de LES y PTT es extremadamente rara, constatándose en menos del 0.5% de los casos[6] y aún más infrecuente es ésta asociación comprometiendo la válvula tricúspide nativa.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de una paciente de 25 años de edad que ingresa al servicio de cínica médica del Hospital Centro de Salud-Tucumán, Argentina por presentar un síndrome febril de 15 días de evolución acompañado de disnea; hemoptisis y rigidez cervical de lado derecho (sitio de colocación del primer catéter venoso central de plasmaferesis).

En sus antecedentes destaca el diagnostico de purpura trombocitopenica trombotica y el de lupus eritematoso sistémico, ambas entidades diagnosticadas hace 5 años por criterios específicos, en tratamiento con dosis inmunosupresoras de corticoides e hidroxicloroquina.

El mes previo a su actual admisión, la paciente también estuvo internada en este hospital por descompensación de su PTT, que requirió de sesiones de plasmaferesis, constatándose infección asociada a catéter venoso central con hemocultivo positivo para estafilococo aureus meticilino resistente. Se procedió a remover el catéter infectado y se colocó otro contralateral para continuar con las sesiones de plasmaferesis, realizando tratamiento con antibióticos durante 21 días con vancomicina (1 gr. ev cada 12 horas). La paciente evolucionó favorablemente con negativización de los hemocultivos y compensación de su PTT, lo que motivo su externación.

Luego de permanecer 2 semanas en su domicilio, presenta síndrome febril asociado a una tumoración inflamatoria que se extiende desde región supraclavicular derecha a supraescapular homóloga, con severa impotencia funcional, y un cuadro respiratorio caracterizado por tos, hemoptisis y crisis de disnea. Ante el agravamiento de su cuadro en el domicilio se interna nuevamente en nuestro servicio.

En el laboratorio de rutina se constata anemia normocitica normocrómica y leucocitosis con neutrofilia progresiva, como lo indica en **Tabla 1**. En los pancultivos realizados se constatan hemocultivos positivos (2/2) para estafilococo aureus meticilino resistente coagulasa negativa. Los electrocardiogramas seriados solo mostraron taquicardia sinusal persistente. En la radiografía de tórax se observa derrame pleural bilateral, múltiples imágenes focales, radio-opacas y difusas en ambos campos pulmonares con claridad central, compatibles con procesos de condensación necrotizantes. La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax (**Figura 1**) informa derrame pleural bilateral con infiltración multifocal del parénquima de ambos pulmones, con necrosis central en distintos estadios evolutivos; compatibles con neumonía necrotizante multifocal. En el ecocardiograma Doppler transtoraxico (**Figura 2**) se constata insuficiencia tricúspide, con imagen móvil con borde libre de 15 mm compatible con vegetación. El ecocardiograma transesofágico (ETE): informa válvula tricúspide con imagen móvil de 14 x 10 mm compatible con gran verruga.

TABLA 1.
Evolución intrahospitalaria de los laboratorios de rutina.

Laboratorio	Día 1	Día 7	Día 14	Día 20
Leucocitos (x10/Lt)	11. 2	17. 3	12. 1	9. 3
Glóbulos rojos (x10/Lt)	3. 27	3. 48	3. 21	2. 93
Hematocrito (%)	36	37	35	32
Hemoglobina (g/dl)	11. 5	11. 8	10. 8	9. 9
Plaquetas (x10/L)	244.000	288.000	356.000	449.000
Urea (mg/dl)	23	20	30	21
Creatinina (mg/dl)	0. 52	0. 49	0. 42	0. 36

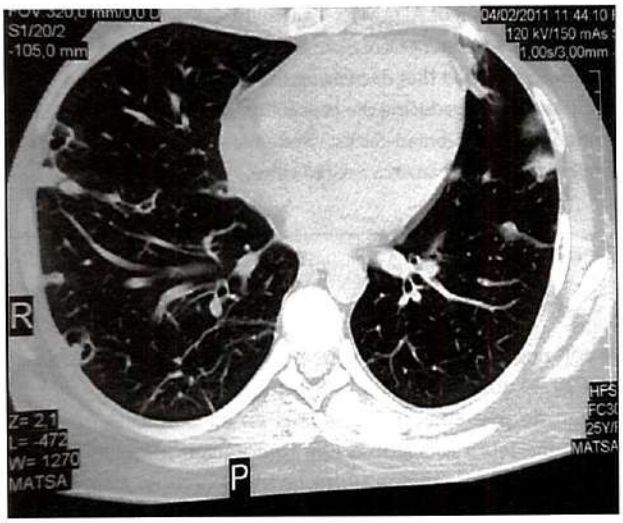


FIGURA 1.

Tomografia computada de torax (corte transversal): Corazón y grandes vasos normales. Sin adenopatías mediastinales. Derrame pleural bilateral con infiltración multifocal del parénquima de ambos pulmones, con necrosis central en distintos estadios; compatible con neumonía necrotizante multifocal.

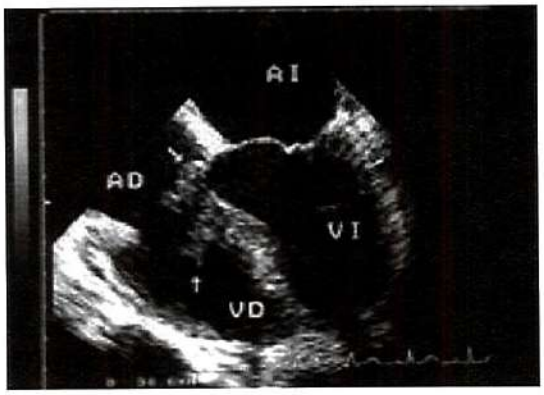


FIGURA 2.

Ecocardiograma Doppler transtorácico: Válvula tricúspide normalmente implantada con imagen sobreimpuesta, móvil de 15 mm compatible con vegetación (Endocarditis Infecciosa). Insuficiencia tricúspidea de grado leve.

La ecografía cervical de partes blandas informa la presencia de colección en región latero posterior derecha asociada a múltiples adenopatías regionales. La ecografía abdominal constata hepatomegalia y aumento de ecogenicidad de ambos riñones. Se inicia tratamiento con vancomicina (1gr ev cada 12 hr) más imipenem (500 mg ev cada 8 hs). Al 7 día de tratamiento antibiótico y ante la falta de respuesta se decide agregar gentamicina (160 mg ev al día), más rifampicina (900 mg ev al día). Con este nuevo esquema de antibióticos el cuadro clínico de la paciente mejora paulatinamente y al completar la segunda semana de tratamiento se comprueba negativización de los hemocultivos, ausencia de la vegetación en el ETE. La TAC comprueba persistencia de las imágenes anteriormente descriptas y la ecografía de partes blandas pone en evidencia la resolución del absceso latero cervical. Al completar las 6 semanas de esquema antibiótico se constatan hemocultivos negativos y en la TAC imágenes cavitadas probablemente estériles. La paciente es dada de alta del Hospital con la indicación de controles periódicos.

DISCUSIÓN

La EI de válvula nativa tricúspide la pueden producir diversos agentes patógenos, siendo el más frecuente el Estafilococo Aureus[7]. En el caso presentado el germen causal fue un estafilococo aureus meticilino resistente coagulasa negativo probablemente inoculado a través de la infección de un catéter venoso central. En el LES las vegetaciones de Libman-Sacks, se localizan con más frecuencia en lado izquierdo del corazón en el sentido del flujo sanguíneo, es decir, en la superficie auricular de la válvula mitral, o en la superficie ventricular de la válvula aórtica. En el lado derecho se localizan en la superficie aurícular de la válvula tricúspide y en la superficie ventricular de la válvula pulmonar[8]. En válvula tricúspide las lesiones hemodinamicamente significativa causadas por las vegetaciones de Libman-Sacks son extremadamente infrecuentes y han sido reportadas en muy pocos casos[9].

En el estudio anátomo patológico de las vegetaciones de Libman-Sacks con microscopio de luz e inmunofluorescencia se distinguen claramente tres zonas, una zona exudativa superficial compuesta fundamentalmente por fibrina, restos nucleares y cuerpos teñidos con hematoxilina, una zona media con proliferación de capilares y fibroblastos y una zona interna donde predomina la neovascularización. Estos cambios probablemente se deban a una selectiva deposición de inmunoglobulinas y complemento, lo que sugiere que los inmunocomplejos circulantes tienen un rol patogénico importante en las vegetaciones de Libman-Sacks. La disrupción del endotelio valvular, por flujo turbulento, daña el endotelio y produce insudación de proteínas plasmáticas que contienen inmunocomplejos inflamatorios capaces de fijar el complemento. Subsecuentemente la fijación del complemento promueve la activación de mediadores inflamatorios que provocan aumento de la permeabilidad de la superficie dañada, con edema, infiltración leucocitaria y depósitos de fibrina dentro de la zona inflamada[10].

En la siguiente fase existe invasión de fibroblastos, por proliferación capilar, los cuales organizan los depósitos de fibrina. La neovascularización permeabiliza la pared vascular lo que facilita de que accedan al lugar de depósito más complejos circulantes. De lo expuesto resulta la potenciación del proceso inflamatorio, el cual incrementa la exudación y la deposición de fibrina representando un estímulo para la organización de la vegetación, generando un círculo vicioso que promueve el crecimiento progresivo de la lesión verrugosa. La verruga al incrementar su tamaño, junto a la deposición de fibroblastos y colágeno favorece el progresivo engrosamiento de las valvas,

con la fibrosis resultante de las mismas[10]. La secuencia patogénica descripta explicaría las lesiones valvulares en pacientes con LES.

A diferencia de la EI, las vegetaciones de Libman-Sacks se localizan lejos de la línea de cierre de la cúspide de la válvula afectada[11]. La vegetación estéril de la EI representa el continuo depósito de trombocitos y plaquetas, donde adhieren con facilidad los microorganismos. Nuevas capas de trombocitos y plaquetas conllevan también al crecimiento de una vegetación infectada.

Los casos de EI subaguda ocurren por la interrelación de diversos factores etiopatogenicos. El jet de alta velocidad, con un flujo que se dirige desde una cavidad de alta a una de baja presión, impacta sobre el endotelio a través de un orificio estrecho que posibilita el depósito de bacterias en el sector de baja presión, inmediatamente por debajo del orificio como consecuencia del efecto Venturi o en la misma zona donde el jet contacta con la superficie endotelial. Diferentes adhesinas y el estado inmunitario del huésped contribuyen a que los gérmenes se adhieran y fijen al endotelio. Gérmenes virulentos pueden afectar válvulas nativas sin patología evidente[12].

El síndrome antifosfolipidico se asocia con cierta frecuencia con LES, con compromiso valvular. La determinación de anticuerpos antifosfolipidicos fue negativa en nuestro caso en tres oportunidades.

La asociación de PTT con LES es bastante infrecuente. Se ha establecido que podría deberse a factores etiopatogenicos comunes representados por la disminución en ambos casos de la inhibición de la actividad ADAMTS-13[13]. Letchumanan y cols al comparar la asociación de PTT con o sin LES, demostraron que no obstante el más agresivo tratamiento actual de la PTT la mortalidad fue mas alta en los pacientes que presentaban esta asociación[14].

Cuando el LES se encuentra activo y se acompaña de síndrome febril debe sospecharse EI. En nuestro paciente la sospecha clínica de EI se inició por la presencia de un "síndrome tricúspideo" (anemia, hematuria y embolizacion pulmonar recurrente)[15] corroborado por la presencia de hemocultivos positivo y la presencia de una vegetación con borde libre móvil en válvula tricúspide en el ETE.

El diagnóstico diferencial entre EI asociada a LES y LES activo con vegetación de Libman-Sacks requirió aplicar los criterios diagnósticos de LES del American College of Rheumatology[16], y los de Duke[17].

No se planteó tratamiento quirúrgico con reemplazo valvular desde un principio por que al aplicar los criterios de Di Salvo existía al menos riesgo moderado de embolización[18].

Desde el clásico trabajo de Bulkley y cols se sabe que los corticoides alteran la historia natural de las manifestaciones cardiovasculares del LES, y si bien el uso de corticoides y otros inmunosupresores representan un factor de riesgo para EI, en el caso particular del LES; al disminuir la incidencia de vegetaciones de Libman-Sacks ejercen un efecto beneficioso, al disminuir la posibilidad de colonización bacteriana [19], al lograr interrumpir el ciclo patógeno.

Al completar luego de 6 semanas el esquema antibiótico propuesto con vancomicina, imipenem, gentamicina y rifampicina ev a dosis convencionales, la paciente evolucionó favorablemente con desaparición de la vegetación que inicialmente asentaba en válvula tricúspide.

CONCLUSIONES

El LES puede comprometer todas las estructuras cardíacas afectando las válvulas cardíacas debido a la presencia de vegetaciones trombóticas abacterianas de Libman-Sacks, consideradas a su vez factor de riesgo para desarrollar endocarditis infecciosa. El empleo de corticoides y otros inmunosupresores representan un factor de riesgo para EI, aunque en el LES al disminuir la incidencia de vegetaciones abacterianas, ejercerían un efecto protector al disminuir la posibilidad de colonización bacteriana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castillo JC, Anguita MP, Ruiz M et al. Cambios epidemiológicos de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa. Rev Esp Cardiol **2011**; 64 (7): 594-598.
2. Cosson S, Kevorkian JP, Milliez P, et al. A rare localization in right-sided endocarditis diagnosed by echocardiography: a case report. Cardiovasc Ultrasound **2003**; 14: 1-10.
3. Galve E, Candell- Riera J, Pigrau C, et al. Prevalence, morphologic types, and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med **1988**; 319: 817-823.
4. Miller CS, Egan RM, Falace DA, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with systemic lupus erythematosus. JADA **1999**; 130: 387.
5. Mojithia V, Harisdangkul. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: a frequent and severe consequence of active disease. Rheumatology **2006**; 45:1170-1171.
6. Pratiuh G, Varmine D, Basant P, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus successful management of a rare presentation. Indian J Crit Med **2008**; 12 (3): 128-131.
7. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Hospital acquired infective endocarditis. Arch Intern Med **1988**; 148: 1601-1603.
8. Ansari A, Larson PH. Heart disease in systemic lupus erythematosus: diagnosis and management. Tex Heart Int J **1985**; 12 (1): 9-21.
9. Laufer J, Frand M, Milo S. Valve replacement for severe tricuspid regurgitation caused by Libman-Sacks endocarditis. Br Heart J 1982; 48: 294-297.
10. Shapiro RF, Gamble CN, Wiesner KB, et al. Inmunopathogenesis of Libman-Sacks endocarditis. Ann Rheum Dis **1997**; 36: 508-516.
11. Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. Arch Int Med **1924**; 33: 701-737.
12. Karchmer AW. Endocarditis infecciosa. Braunwald E. Tratado de Cardiologia 8° edicion. Ed Elsevier. Barcelona, España. **2009**, Tomo 2, Cap 63, 1713-1737.
13. Moake SL. Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol **2004**; 41(1) : 4-14.
14. Letchumanan P, Ng HJ, Lee LH, et al. A comparision of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and with out systemic lupus erythematosus. Rheumatology **2009**; 48: 399-403.
15. Varona VF, Guerra JM. Tricuspid valve endocarditis in nonaddicted patient without predisponing miocardiopathy. Rev Esp Cardiol **2004**; 57 (10) : 993-996.
16. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum **1997**; 40: 1725.
17. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis **2000**; 30 (4) : 633- 638.
18. Di Salvo G, Habib G, PergolaV, et al. Echocardiography predicts embolic event in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol **2001**; 37 (4): 1069-1076.
19. Bulkley BH, Raberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. Am J Med **1975**; 58: 243-264.

Caso Clínico

Hombre joven con amaurosis fugax

Young man with amaurosis fugax

Adrián D' Ovidio, Eduardo Orellano, Francisco Oieni, Juan Sánchez, Ricardo Berjano, Walter Stoermann, Segundo Castro

Cimac y Clínica El Castaño. San Juan, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 3 de septiembre de 2012
Aceptado después de revisión el 18 de octubre de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Versión Online: **www.fac.org.ar/revista**

RESÚMEN

La disección de los vasos del cuello, traumática o espontánea, es causa no infrecuente de accidentes cerebro-vasculares. La patogénesis de la disección arterial suele ser multifactorial y aunque de difícil diagnóstico si no se sospecha, suele en general tener favorable evolución. Se presenta el caso de un joven varón con amaurosis fugax, al que ante la sospecha diagnóstica de disección carotídea confirmada con estudios complementarios de diagnóstico, se le implanta un stent que sella la disección y el pseudoaneurisma co-existente, con buena evolución clínica en el mediano plazo.

Palabras clave: Disección carotídea. Pseudoaneurisma. Stent carotídeos.

Young man with amaurosis fugax.

ABSTRACT

Traumatic or spontaneous dissection of neck vessels is not a rare cause of stroke. The pathogenesis of arterial dissection is often multifactorial and difficult to diagnose if not suspected, generally with good clinical outcome. We report the case of a young man with amaurosis fugax, with suspected carotid dissection confirmed by complementary diagnostic studies. A wallstent was used for endovascular treatment of carotid artery dissection and pseudoaneurysm with good midterm clinical outcome.

Keywords: Carotid artery dissection. Pseudoaneurysm. Carotid stent.

La disección de las arterias carótidas y vertebrales es causa no infrecuente de accidentes cerebro-vasculares en personas jóvenes y se le reconoce como causal de aproximadamente el 25% de los accidentes cerebro-vasculares (ACV) en el grupo etáreo con edad media de 35-38 años[1-6].

Las disecciones de las arterias carótidas se pueden categorizar como traumáticas o espontáneas[5]. En la mayoría de los pacientes, la patogénesis de la disección arterial suele ser multifactorial[2-6] y aunque de difícil diagnóstico si no se sospecha, suele en general tener favorable evolución.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 30 años, sin antecedentes cardiovasculares patológicos previos ni factores de riesgo cardiovascular, que consultó a un neurólogo por un episodio de amaurosis fugaz del ojo izquierdo que duró aproximadamente 5 minutos, con examen neurológico y oftalmológico normal.

Se le solicitó tomografía axial computada (TAC) de cerebro, angioresonancia nuclear magnética de vasos del cuello y cerebral, eco Doppler cardíaco y eco Doppler de vasos del cuello.

Al momento de realizar el examen ecocardiográfico el pacien-

Autor para correspondencia: **Dr. D' Ovidio Adrián.** Casa 21, Manzana 34, Barrio Altos de Natania, San Juan. San Juan (5400), Argentina.
e-mail: ahdovidio@gmail.com

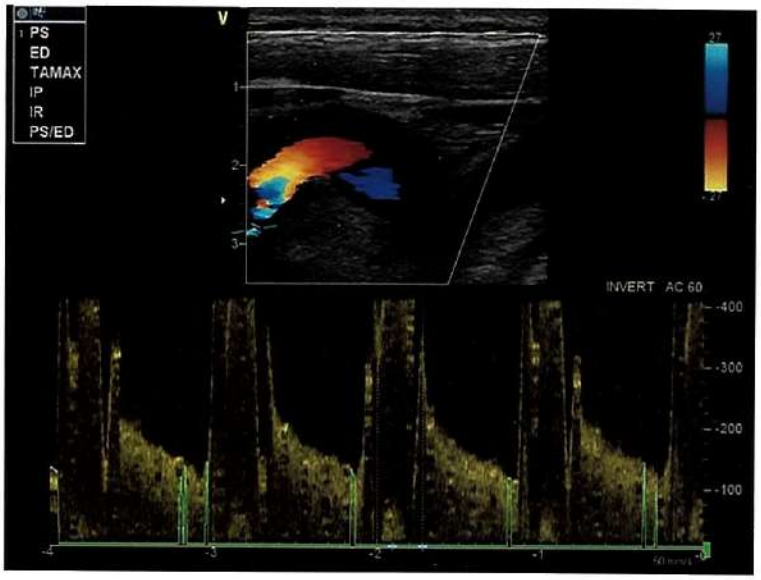


FIGURA 1.
Eco de vasos de cuello de región lateral izquierda que muestra en 1/3 proximal de la arteria carótida interna imagen compatible con pseudoaneurisma de 8 x 5 mm, con flap de disección y flujo turbulento con altas velocidades de flujo sisto-diastólicas (VPS 400 cm/seg y VPD 100 cm/seg). Resto de los vasos de aspecto normal.

te se encuentra lúcido, orientado témporo-espacialmente, sin evidencias de secuelas neurológicas, con pulso radial regular amplio con una frecuencia de 80 latidos por minuto, tensión arterial 110/70 mmHg, auscultándose soplo carotídeo izquierdo con frémito palpable. En la auscultación cardíaca destacan R1 y R2 normofonéticos en todas los focos, R2 desdoblado fisiológico en foco pulmonar, y ausencia de R3, R4 y soplos.

LA TAC de cerebro evidencia un pequeño infarto en el lóbulo parietal izquierdo. La valoración del ecocardiograma no mostró particularidades por señalar, con función ventricular izquierda sistólica y diastólica en límites normales.

En la región lateral derecha de cuello, el eco Doppler de vasos de cuello mostró arterias carótida común, interna y externa, vertebral y vena yugular interna de diámetros, grosor miointimal y flujo con velocidades y morfología de flujo sisto-diastólico normales. En la región lateral izquierda, en el tercio proximal de la arteria carótida interna se pudo precisar una imagen compatible con pseudoaneurisma de 8 x 5 mm, con *flap* de disección y flujo turbulento, con velocidades sisto-diastólicas muy elevadas (VPS 400 cm/seg y VPD 100 cm/seg) (**Figura 1**) por la obstrucción severa generada por el pseudoaneurisma en cada sístole con Power Angio y con Angio - Bi-flow (**Figura 2**). El resto de los vasos presentaba aspecto normal.

La angioresonancia (**Figura 3**) muestra en el tercio medio de la carótida interna izquierda el *flap* de disección con formación del pseudoaneurisma que protruye sobre el vaso en sístole, generando una obstrucción significativa. Los vasos intracerebrales se observan normales. La angiografía muestra también claramente la disección y el pseudoaneurisma (**Figura 4**).

Ante este cuadro de situación la conducta adoptada fue colocar un *Wallstent* largo que obstruyó la disección carotídea y el pseudoaneurisma quedando el vaso con excelente flujo, sin obstrucción residual (**Figura 5**). El intervencionismo percutáneo se implementó 5 horas después de efectuado el diagnós-

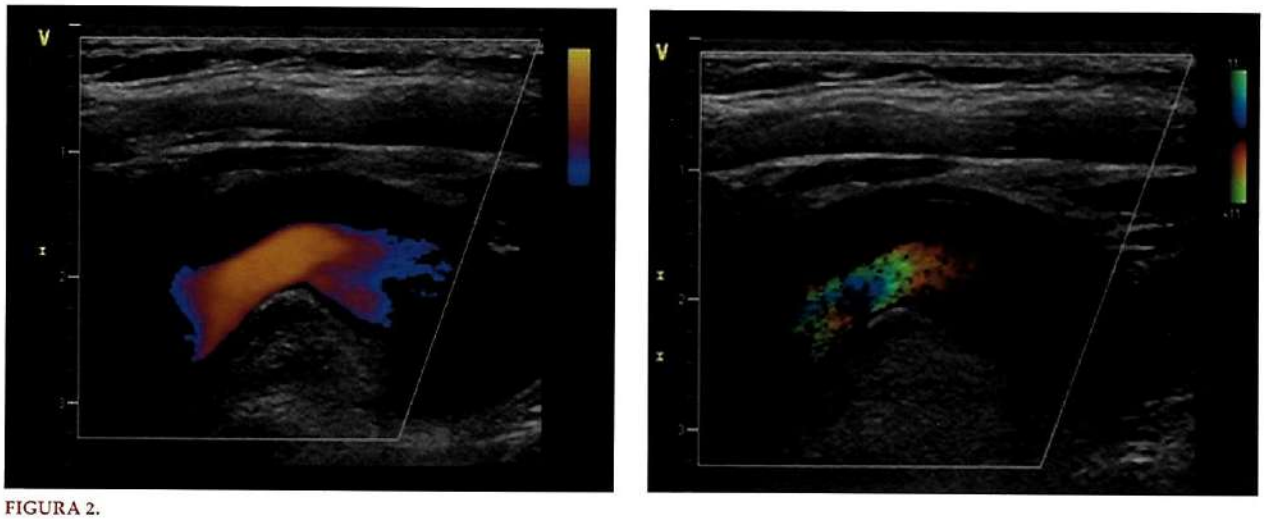


FIGURA 2.
Pseudoaneurisma, flap de disección y obstrucción severa generada x el pseudoaneurisma en cada sístole con Power Angio y con Angio-Bi-flow.

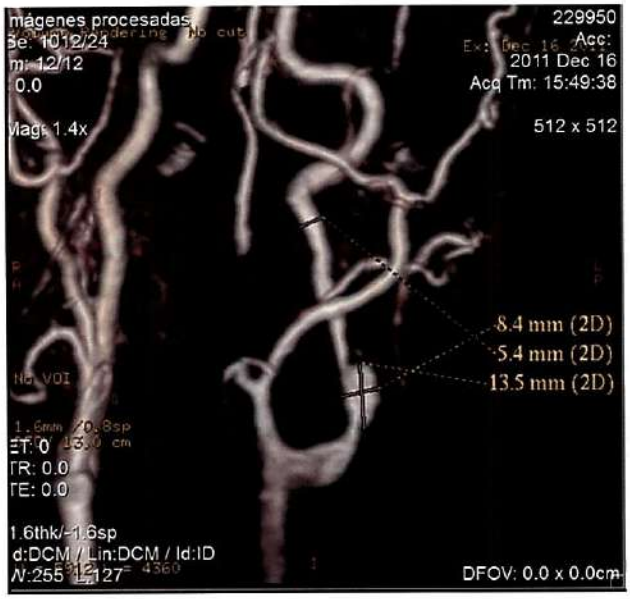


FIGURA 3.
Angioresonancia nuclear magnética que muestra en tercio proximal de arteria carótida interna izquierda pseudoaneurisma con claro flap de disección.

FIGURA 4.
Angiografía carotídea con claridad la disección y el pseudoaneurima que en cada sístole protruye sobre la misma carótida interna generando una severa obstrucción.

tico, y el alta hospitalario se dio al día siguiente.
A 7 días del alta hospitalaria el paciente evoluciona asintomático y el control ecográfico de vasos del cuello muestra el *stent* correctamente implantado con flujo normal y el pseudoaneurisma sin flujo en su interior **(Figuras 6)**.

DISCUSIÓN

Las arterias carótidas (común, interna y externa) pueden disecarse de manera espontánea o traumática, en cualquiera de sus segmentos (intra o extracraneal)[6], y ser causa no infrecuente de ACV.
La disección de la arteria carótida interna, cuya patogénesis suele ser multi-factorial, puede ir acompañada de hemorragia en la pared arterial y formación de un pseudoaneurisma, que habitualmente genera signo-sintomatología relacionada con su extensión, localización y complicaciones asociadas[1-4].
La disección traumática es el resultado de cualquier lesión mecánica externa, como un traumatismo penetrante o contundente, o un trauma trivial que esté relacionado con un movimiento o cambio brusco en la posición de la cabeza. Ejemplos de tales movimientos incluyen giros rápidos de la cabeza, flexión o extensión de la cabeza y el cuello, y el esfuerzo físico extremo[5].
Se reconocen como disecciones espontáneas aquellas en las que no se suele identificar ningún factor desencadenante. Pueden presentarse asociadas a enfermedades del tejido conectivo, hipertensión arterial, tabaquismo, antecedentes de ACV, dislipemia, aneurismas cerebrales o de aorta abdominal coexistentes, uso de anticonceptivos orales, antecedentes familiares de disección aórtica y consumo de cocaína[5-18]. La incidencia anual de disección carotídea espontánea, sin diferencias de presentación según género; es de 2.5 a 3 / 100.000[17-20].
La signo-sintomatología incluye: cefaleas, dolor de cuello y en miembro superior, trastornos del habla, déficits neurológicos focales, accidente isquémico transitorio (AIT) y/o ACV, hemiparesia, síndrome de Horner parcial (ptosis palpebral con miosis) que puede estar presente en menos del 50% de los pacientes y que cuando se acompaña de dolor ipsilateral e isquemia retinal sugiere fuertemente el diagnóstico de disección carotídea espontánea, parálisis de los pares craneales (12% de los pacientes), amaurosis fugax, soplos cervicales, equimosis cervicotorácica (importante en casos de trauma), epistaxis masiva, hematomas del cuello, y evidencias de estrangulación.
Difícil de diagnosticar, si no se le sospecha, la evolución de la disección carotídea suele en general ser favorable en el 75% de los casos. La mortalidad reportada es del 5%[5-20]. La morbilidad involucra desde el déficit focal transitorio a daño cerebral o en la retina permanente. En más del 50% de los casos, los pacientes presentan un ACV. El riesgo de recurrencia es mayor durante el primer año y es del 1% por año en la primera década.
El diagnóstico diferencial debe tomar en cuenta: disección de arteria vertebral, fracturas de columna cervical, cefalea, migraña, herpes simple, hipoglucemia, trauma de cuello, oclusión de vasos de la retina, ACV (isquémico y/o hemorrágico), hemorragia subaracnoidea, ataque isquémico transitorio y toxicidad por monóxido de carbono.
El aporte de los métodos complementarios, (eco Doppler de vasos del cuello, angioresonancia magnética, tomografía com-

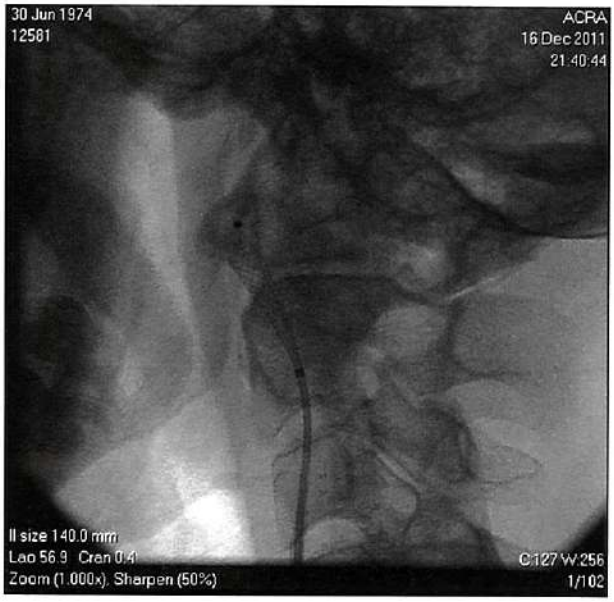


FIGURA 5.
Wallstent largo que obstruye la disección de la arteria carótida y el pseudoaneurisma.

putada multicorte y angiografía de vasos de cuello), es crucial para el diagnóstico de disección espontánea de carótida[18-21] ya que pueden precisar el *flap* de disección y el flujo turbulento de alta velocidad existente, o directamente poner en evidencia la oclusión del vaso[18-21].

El caso presentado, de un joven de sexo masculino con amaurosis fugax, la sospecha clínica y el aporte del eco Doppler de vasos del cuello junto la angioresonancia permitieron el diagnóstico precoz de la disección carotídea y el pseudoaneurisma. La angiografía rubricó estos hallazgos y el caso se resolvió con la colocación de un Wallstent que restableció la permeabilidad del vaso, con favorable evolución clínica a la fecha.

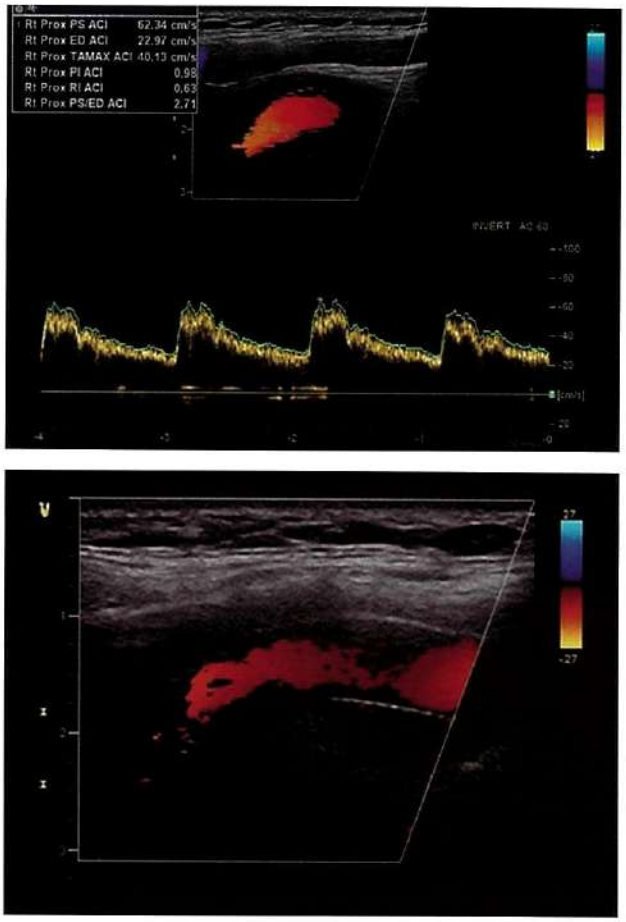


FIGURA 6.
A la semana del implante del Wallstent, el eco de control de vasos de cuello, muestra un stent bien implantado con flujo normal a su través y pseudoaneursma sin flujo interior.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baumgartner RW, Arnold M, Baumgartner I, et al.Carotid dissection with and without ischemic events: local symptoms and cerebral artery findings. Neurology **2001**; 57: 827-832.
2. Touze´ E, Gauvrit JY, Moulin T, et al. for the Multicenter Survey on Natural History of Cervical Artery Dissection. Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: a multicenter study. Neurology **2003**; 61: 1347-1351.
3. Arterias cerebrales e intracraneales. En Hennerici MG, Neuerburg-Heusler D, Daffertshofer M, et al. Ed. AMOLCA, 2da. Ed. Cap. 2: **2009**: 67-69.
4. Historial de casos. Schievink En Hennerici MG, Neuerburg-Heusler D, Daffertshofer M, et al. Ed. AMOLCA, 2da. Ed. Cap. 7: **2009**: 265-266.
5. Rubinstein S, Peerdeman S, van Tulder M, et al. Systematic Review of the Risk Factors for Cervical Artery Dissection. Stroke **2005**; 36: 1575-1580.
6. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries.*N Engl J Med* **2001**; 344 (12): 898-906.
7. Redekop GJ. Extracranial carotid and vertebral artery dissection: a review. *Can J Neurol Sci* **2008**; 35 (2): 146-152.
8. Goyal MS, Derdeyn CP. The diagnosis and management of supraaortic arterial dissections. *Curr Opin Neurol* **2009**; 22 (1): 80-89.
9. Cothren CC, Moore EE, Biffl WL, et al. Anticoagulation is the gold standard therapy for blunt carotid injuries to reduce stroke rate. *Arch Surg* **2004**; 139 (5): 540-546.
10. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol* **2009**; 8 (7): 668-678.
11. Baker WE, Wassermann J. Unsuspected vascular trauma: blunt arterial injuries. *Emerg Med Clin North Am* **2004**; 22 (4): 1081-1098.
12. Baumgartner RW. Management of spontaneous dissection of the cervical carotid artery. *Acta Neurochir Suppl* **2010**; 107: 57-61.
13. Arthurs ZM, Starnes BW. Blunt carotid and vertebral artery injuries. *Injury* **2008**; 39 (11): 1232-1241.
14. Tobin J, Flitman S. Cluster-like headaches associated with internal carotid artery dissection responsive to verapamil. *Headache* **2008**; 48 (3): 461-466.
15. Divjak I, Slankamenac P, Jovicevic M, et al. A case series of 22 patients with internal carotid artery dissection. *Med Pregl* **2011**; 64 (11-12): 575-578.
16. Patel RR, Adam R, Maldjian C, et al. Cervical Carotid Artery Dissection: Current Review of Diagnosis and Treatment. *Cardiol Rev* **2012**; 20 (3):145-152.
17. Caplan LR. Dissections of brain-supplying arteries. *Nat Clin Pract Neurol* **2008**; 4 (1): 34-42
18. Flis CM, Jager HR, Sidhu PS. Carotid and vertebral artery dissections: clinical aspects, imaging features and endovascular treatment. *Eur Radiol* **2007**; 17 (3): 820-834.
19. Kim YK, Schulman S. Cervical artery dissection: pathology, epidemiology and management. *Thromb Res* **2009**; 123 (6): 810-821.
20. Arnold M, Baumgartner RW, Stapf C, et al. Ultrasound diagnosis of spontaneous carotid dissection with isolated Horner syndrome. *Stroke* **2008**; 39 (1): 82-86.
21. Fava M, Meneses L, Loyola S, et al. Carotid artery dissection: endovascular treatment. Report of 12 patients. *Catheter Cardiovasc Interv* **2008**; 71 (5): 694-700.

Imágenes

Miocardiopatía hipotiroidea

Hypothyroid cardiomyopathy

Luis Morales Pérez, Eliezer San Román García, Eddy Morales Solano

Departamento de Terapia Intensiva Cardioquirúrgica. Instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana, Cuba.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 4 de julio de 2012
Aceptado después de revisión el
1 de agosto de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

Los autores declaran no tener
conflictos de interés

Versión Online: **www.fac.org.ar/revista**

La disfunción tiroidea es frecuente. El hipotiroidismo afecta a un 4.6% de la población (manifiesto 0.3% y subclínico 4.3%). La prevalencia de esta entidad aumenta con la edad[1]. Los datos del Framingham Heart Study han determinado cierto grado de hipotiroidismo, indicado por una cifra de TSH sérica elevada (>5 mU/l), en el 10.3% de los pacientes de más de 60 años de edad, con mayor incidencia en el sexo femenino (13.6%) que en los varones (5.7%)[2].

Los pacientes con hipotiroidismo pueden presentar fatiga, aumento de peso, intolerancia al frío, estreñimiento, hipertensión diastólica leve, "estrechamiento" de la presión del pulso y bradicardia. El hipotiroidismo manifiesto se caracteriza por elevación de la TSH sérica y disminución de los valores de hormona tiroidea en sangre periférica. Su etiología incluye el fallo autoinmunitario de la glándula tiroides, el fallo iatrogénico (yodo radiactivo, radioterapia de haz externo) o la tiroidectomía. El tratamiento consiste en la terapia sustitutiva de tiroxina (T4). El hipotiroidismo subclínico se define por una TSH sérica elevada con valores de hormona tiroidea libre periférica normales. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico suelen estar asintomáticos u oligosintomáticos. Las recomendaciones de un panel de consenso indican la instauración de la terapia sustitutiva de hormona tiroidea en los pacientes con valores de TSH sérica >10 mUI/l y proponen que se considere la posible conveniencia de la terapia sustitutiva en los pacientes con síntomas y una TSH sérica de 4.5-10 mUI/l, un riesgo cardiovascular basal elevado y/o autoinmunidad tiroidea[3].

La ecocardiografía es una técnica no invasiva considerada de primera línea para evaluar los pacientes con miocardiopatía hipotiroidea. Esta entidad, poco frecuente[4], presenta disfunción diastólica ventricular izquierda en reposo y disfunción tanto sistólica como diastólica con el ejercicio, asociado a la relajación miocárdica más lenta y al deterioro del llenado ventricular temprano. Algunos pacientes presentan mayor rigidez miocárdica que puede conducir a insuficiencia cardiaca diastólica. Con hipotiroidismo manifiesto hasta el 25% de los pacientes presentan derrames pericárdicos, y es probable que se deban a aumento de la permeabilidad capilar, aumento del volumen de distribución de la albúmina y deterioro del drenaje linfático. Estos derrames pericárdicos se acumulan lentamente y rara vez tienen trascendencia hemodinámica, aunque se han descrito casos poco comunes de taponamiento cardiaco[5].

Se presenta el caso de una mujer de raza negra de 54 años de edad con el antecedente patológico familiar de hipotiroidismo complicado con enfermedad cardiaca (insuficiencia cardiaca y trastornos del ritmo), antecedentes personales de fatiga, mar-

Autor para correspondencia: **Dr. Luis Miguel Morales Pérez.** Departamento de Terapia Intensiva Cardioquirúrgica. Instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 Nº 702. El Vedado. 10400 La Habana. Cuba. *e-mail:* luism.morales@infomed.sld.cu

FIGURA 1.

Ecocardiograma transtorácico. Vista eje largo paraesternal. Aumento concéntrico importante de la masa miocárdica del **VI** de aspecto infiltrativo y derrame pericárdico moderado anterior al **VD** y posteroinferior al **VI**. **VD:** Ventrículo derecho, **VI:** ventrículo izquierdo, **TIV:** tabique interventricular, **PPVI:** pared posteroinferior del ventrículo izquierdo.

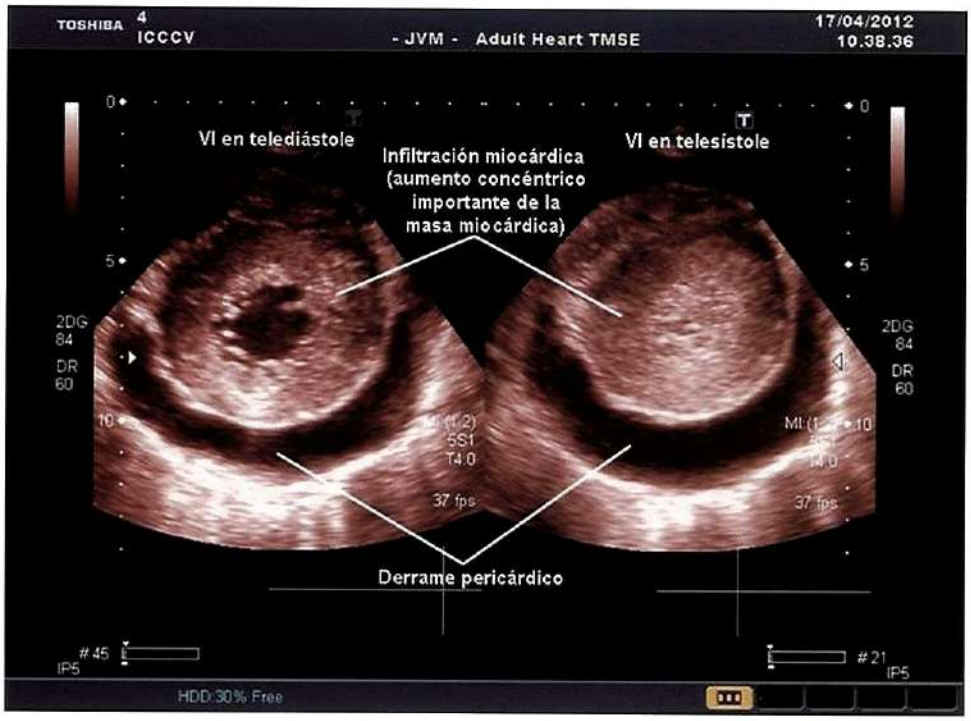


FIGURA 2.

Ecocardiograma transtorácico. Vista eje corto paraesternal. Aumento concéntrico importante de la masa miocárdica del **VI** de aspecto infiltrativo y derrame pericárdico. Se observa el **VI** en telediástole y telesístole. **VI:** ventrículo izquierdo.

cado aumento del peso corporal (>30 kg), intolerancia al frío, estreñimiento, hipertensión arterial, anemia y dislipidemia que no responde al tratamiento hipolipemiante.

Ingresa a la unidad de cuidados intensivos cardioquirúrgicos por un cuadro de insuficiencia cardíaca aguda con signos de bajo gasto cardíaco, constatándose al examen físico pulso radial regular, de poca amplitud, retardado, con importante bradicardia (42 lpm). En los exámenes de química sanguínea se obtuvo una cifra de TSH sérica de 15.4 mU/l. Se realizó un ecocardiograma transtoracico que constata un ventrículo izquierdo (VI) con importante incremento concéntrico de la masa miocárdica (aspecto infiltrativo), con función sistólica global conservada y moderado derrame pericárdico (según los criterios de Weitzman para su cuantificación) anterior al ventrículo derecho de 4mm y posteroinferior al ventrículo izquierdo de 9 mm. (**Figura 1**) En una vista de eje corto (**Figura 2**) se observa el aspecto infiltrativo del miocardio en telediástole y telesístole con dificultad para evaluar el volumen telesistólico debido al aumento exagerado de la masa ventricular.

Según el consenso de la Asociación Americana del Corazón (AHA) del 2006 sobre miocardiopatías[6], el caso presentado reúne los criterios clínicos de una miocardiopatía hipotiroidea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab **2002**; 87: 489-499.
2. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency and the Framingham Study. Arch Intern Med **1985**; 145: 1386-1388.
3. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab **2005**; 90: 581-585.
4. Felices Nieto A, Quero Cuevas J, González Barrero A, et al. Hipertrofia septal asimétrica reversible asociada a «hipotiroidismo subclínico. Rev Esp Cardiol **2004**; 57: 792-795.
5. Wang JL, Hsieh MH, Lee CH, et al. Hypothyroid cardiac tamponade: clinical features, electrocardiography, pericardial fluid and management. Am J Med Sci **2010**; 340: 276-281.
6. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation **2006**; 113: 1807-1816.

Imágenes

Miocardiopatía dilatada: hallazgos morfológicos en un caso de explante

Cardiomyopathy Dilated: Morphological findings in a cardiac explant

Griselda Martínez Salazar, Amalia Castro Rodríguez, Julio Sánchez Venegas

Instituto Mexicano del Seguro Social. Monterrey, México.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 24 de septiembre de 2012
Aceptado después de revisión el
18 de octubre de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

Los autores declaran no tener
conflictos de interés

Versión Online: **www.fac.org.ar/revista**

La Miocardiopatía Dilatada (MCD) es una de las causas más comunes de trasplante cardiaco[1]. Se define clínicamente por una disfunción sistólica ventricular izquierda y aumento del diámetro de la cavidad ventricular izquierda en ausencia de hipertensión, enfermedad valvular o enfermedad coronaria significativa[2]. La MCD es una forma irreversible de enferme-

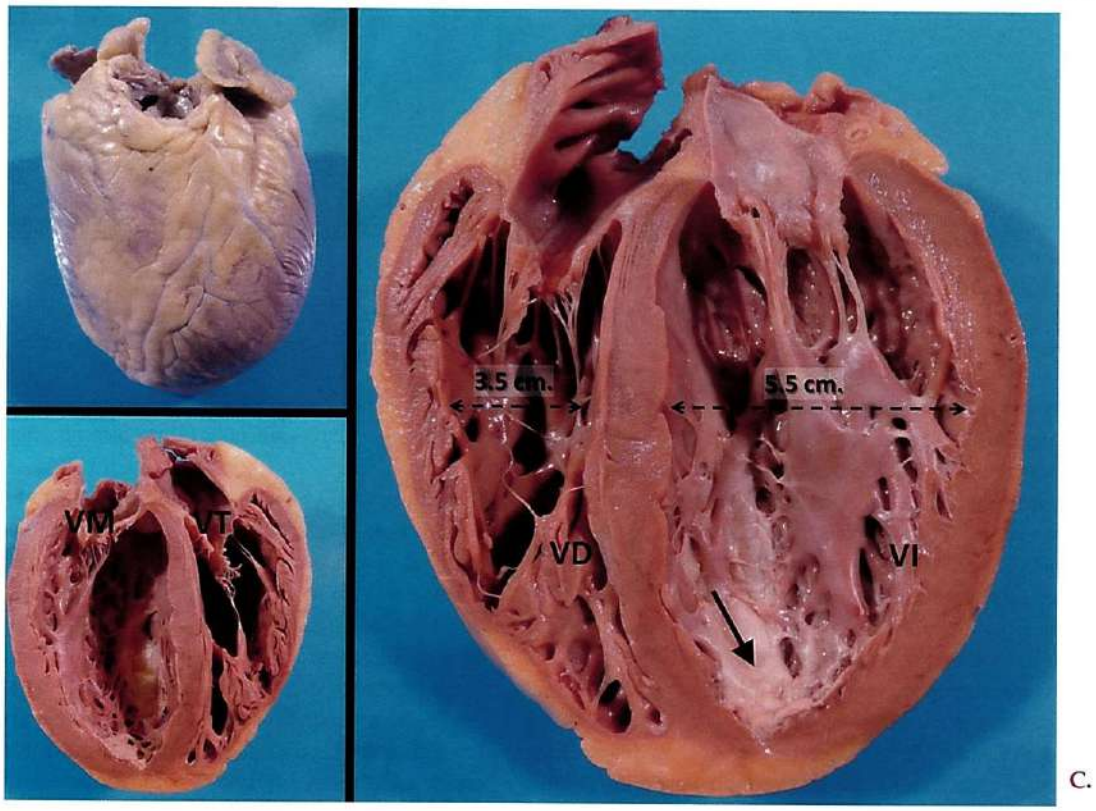


FIGURA 1.
VM: Válvula mitral. **VT:** Válvula tricúspide. **VD:** Ventriculo derecho. **VI:** Ventrículo izquierdo

Autor para correspondencia: **Dr. Julio C Sánchez Venegas.** Servicio de Anatomía Patológica, UMAE No. 25 IMSS, Av. Lincoln y Gonzalitos. Col. Mitras Norte Monterrey. Nuevo León, CP. 64320. *e-mail:* anatomia.patologica_imss_mty@yahoo.com

dad primaria del músculo cardiaco en la que se han descrito múltiples condiciones asociadas, sin una clara etiología[1-3].
Presentamos el caso de un paciente masculino de 39 años de edad, sin antecedentes por destacar, portador de insuficiencia cardiaca congestiva clase funcional II (NYHA) secundaria a una miocardiopatía dilatada de 8 años de evolución con múltiples hospitalizaciones por deterioro de su clase funcional, no obstante el tratamiento farmacológico instaurado: enalapril, furosemida, digoxina y espironolactona. Previo protocolo quirúrgico, se somete a trasplante cardiaco ortotópico bicaval. Su evolución postoperatoria es satisfactoria, y a 1 mes de rehabilitación cardiaca no ha presentado complicaciones.
En el Departamento de Anatomía Patológica recibimos producto de explante cardiaco con peso de 475 gr, de apariencia "globoide" (**Figura 1A**). A la apertura, se aprecia dilatación de las cámaras ventriculares de predominio izquierdo (**Figura 1B, 1C**). El espesor de las paredes es normal, observándose endocardio con placas blanquecinas de aspecto fibroso (**Figura 1C, 3A *flecha***). Las válvulas cardíacas no presentan alteraciones (**Figura 1B, 1C**). El examen microscópico evidenció en ambos ventrículos miocitos hipertróficos, variabilidad del tamaño nuclear, así como fibrosis intersticial (**Figura 2**), la cual resalta con tinción de Tricrómico de Masson (**Figura 3B, 3C**), y depósitos intracelulares de lipofuscina (**Figura 2C, *flecha***). No se identificaron focos de inflamación, depósitos de amiloide o hierro. Los troncos de las arterias coronarias mostraron placas de ateroma circunferenciales que ocasionan disminución leve de su luz.

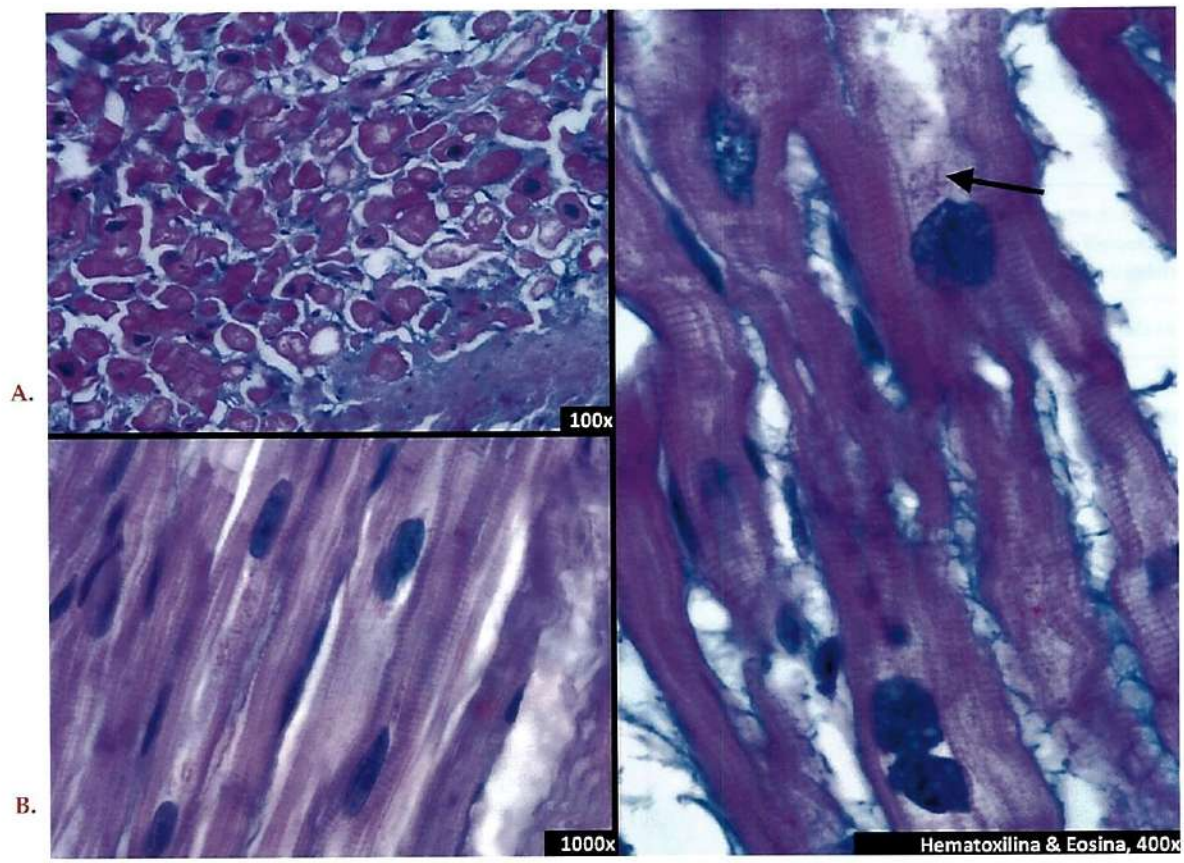


FIGURA 2.

El término MCD ha sido utilizado por los anatomopatólogos para indicar la ausencia de hallazgos morfológicos que indiquen un diagnostico distinto, por lo tanto, de no encontrar además una causa clínica secundaria, se apoya el diagnostico de "Miocardiopatía Dilatada Idiopática" (aproximadamente 50% de los casos)[2].
Entre las causas o condiciones asociadas se han descrito miocarditis, enfermedad coronaria, miocardiopatía periparto, hipertensión arterial, miocardiopatía familiar, enfermedad valvular, enfermedades autoinmunes y endocrinas, sarcoidosis, hemocromatosis, amiloidosis, alcoholismo crónico, entre otras[2].
Los hallazgos macroscópicos de la MCD abarcan desde una apariencia normal hasta una dilatación importante de las cuatro cámaras, especialmente el ventrículo izquierdo (>4 cm), con paredes ventriculares que pueden ser normales o hipertróficas. La insuficiencia tricuspídea se puede reflejar en una

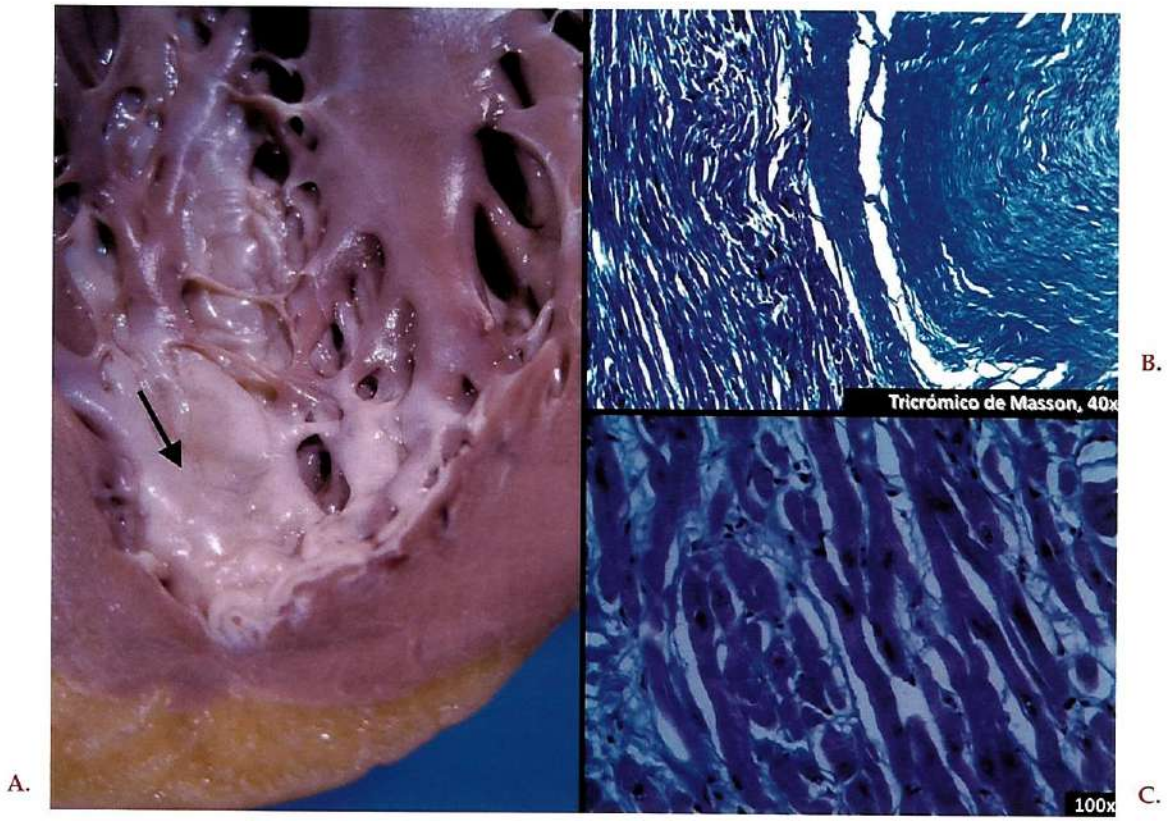


FIGURA 3.

circunferencia anular mayor de 12cm. La cardiomegalia se considera un requisito, aunque en 5% de los casos el peso será normal. Los trombos murales se encuentran en un tercio de los casos[2].

Histológicamente, los datos de MCD son inespecíficos. En biopsias endomiocárdicas, los hallazgos pueden solo involucrar una mínima variación en el tamaño de las miofibrillas hasta datos de pérdida de las misma, fibrosis intersticial, hipertrofia de los miocitos y variación en el tamaño nuclear. En productos de explante típicamente encontramos además multinucleación e hipercromasia, así como depósitos de lipofuscina. Lo más importante son los hallazgos negativos, tales como ausencia de amiloide, hierro, granulomas e inflamación. Los infiltrados leucocitarios pueden estar presentes en la mitad de los casos de biopsia, por lo que un diagnostico diferencial importante es la miocarditis[1-3].

BIBLIOGRAFÍA

1. Mills SE, Carter D, Greenson JK, ReuterVE, Stoler MH. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology (5th ed) pp 1181-1182; Lipincott Williams & Wilkins **2009**; Philadelphia, USA.
2. Burke A, Tavora F. Practical Cardiovascular Pathology. Lipincott Williams & Wilkins **2010**; pp 148-156. Philadelphia, USA. ISBN-13: 9781605478418.
3. Rosai J: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology (10th ed). 2 Volume Set. Mosby Elsevier **2011**; pp 2272. Maryland. USA. ISBN-13: 9780323069692.

Rev Fed Arg Cardiol. 2012; 41(4): 306-307

Exclusivo Online

GUÍAS para el manejo del IAM con elevación del ST complicado

www.fac.org.ar/revista

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 17 de agosto de 2012
Aceptado después de revisión el
21 de septembre de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

El autor declara no tener
conflictos de interés

Versión Online: **www.fac.org.ar/revista**

Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología (FAC) 2011-2012

Cordinación General
Ernesto Paolasso *(Instituto Cardiovascular de Rosario)*

Coordinadores de la sección insuficiencia cardíaca
Guillermo Cursack *(Instituto Cardiovascular de Rosario)*
Roberto Colque *(Clínica Privada Vélez Sarsfield de Córdoba)*

Coordinadores de la sección complicaciones arrítmicas
Silvano Diangelo *(Instituto Cardiovascular de Rosario)*
Luis Aguinaga *(Centro Privado de Cardiología de Tucumán)*
Domingo Pozzer *(Instituto de Cardiología de Corrientes)*
RIcardo A. Martellotto *(Hospital Italiano de Córdoba)*

Coordinadores de la sección complicaciones mecánicas post IAM
Euardo Conci *(Instituto Modelo de Cardiología de Córdoba)*
Fernando Graguera *(Hospital Italiano de Córdoba)*
Luis Keller *(Sanatorio Británico de Rosario)*

Miembros del Grupo de Trabajo IAM con elevación del ST
Julio Bono *(Sanatorio Allende-Córdoba)*
Ricardo Castro *(Hospital Nacional de Clínicas-Córdoba)*
Eduardo Conci *(Instituto Modelo de Cardiología-Córdoba)*
Gerardo Fernandez Cid *(Hospital Tornú-Buenos Aires)*
Hector Luciardi *(Hospital Centro de Salud-Tucumán)*
Juan Muntaner *(Centro Modelo de Cardiología-Tucumán)*
Guillermo Moisés Azize *(Hospital Córdoba-Córdoba)*
Walter Quiroga Castro *(Instituto Modelo de Cardiología-Córdoba)*
Hugo Ramos *(Hospital de Urgencias-Córdoba)*
Horacio Simondi *(Hospital Italiano-Córdoba)*
Gerardo Zapata *(Instituto Cardiovascular de Rosario-Santa Fe)*

CONTENIDO

IAM complicado con insuficiencia cardíaca. Infarto con compromiso del ventrículo derecho. Shock cardiogénico. Complicaciones arrítmicas: supraventriculares, ventriculares y distintos grados de bloqueos. Complicaciones mecánicas post IAM: CIV, insuficiencia mitral, ruptura de pared libre del ventrículo izquierdo.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico y particularmente el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM) tuvo sin dudas importantes avances en la última década. El principal desafío para el IAM con elevación del segmento ST es aún hoy el mismo, el tiempo para restaurar la reperfusión miocárdica y el momento oportuno en implementar las estrategias de prevención secundaria para tantos pacientes como sea posible, con el fin primero de evitar las complicaciones del infarto de miocardio.

El tiempo para restaurar la reperfusión miocárdica, con la recanalización del vaso culpable, es un determinante clave en la sobrevida del IAM al reducir drásticamente la mortalidad del 15-20% en la era pre-trombolítica, al 8-10% con los trombolíticos no fibrinoespecíficos, posteriormente al 6-8% con el uso de agentes fibrinoespecíficos y por último al 4.5% con angioplastia primaria (ACTp). Estas intervenciones también redujeron de manera significativa la morbilidad acompañante del IAM y con ellas sus complicaciones arrítmicas y la tan temida presencia de falla cardíaca y las complicaciones mecánicas del infarto.

A las guías y recomendaciones existentes de sociedades científicas, líderes de opinión, como la Sociedad Europea de Cardiología, el Colegio Americano de Cardiólogos y la Asociación Americana del Corazón, desde la **Federación Argentina de Cardiología** se propone clasificar a los centros asistenciales según el nivel de complejidad que los mismos dispongan:

- **Centros de Nivel A:** Aquellos centros que disponen de Unidad de Cuidados Intensivos, Cirugía Cardíaca y Hemodinamia, además de poder contar con Balón de Contrapulsación.
- **Centros de Nivel B:** Centros que tienen solo Unidad de Cuidados Intensivos.
- **Centros de Nivel C:** Son los centros que tienen sala de guardia e internación en habitación de planta, y no disponen de la complejidad detallada para los centros A y B.

En el manejo y tratamiento de los Síndromes Coronarios Agudos, con y sin elevación del segmento ST, a cada una de las indicaciones o intervenciones terapéuticas propuestas se le asigna un **nivel de Recomendación** (Clase I, II, IIa, IIb y III) y **nivel de Evidencia** (A, B y C), universalmente aceptado.

El nivel de **Recomendación clase I** señala que el beneficio supera claramente al riesgo, indicando que el tratamiento, intervención o estrategia debería de implementarse. El nivel de **Recomendación clase II** indica que el beneficio supera al riesgo, se interpreta como **IIa** si es razonable implementar el tratamiento, intervención o estrategia, y **IIb** cuando en ocasiones pueden considerarse estas medidas. En el nivel de **Recomendación clase III** el tratamiento, intervención, o estrategia no deben administrarse o instrumentarse por ausencia de beneficio o daño.

En el nivel de **Evidencia A** los datos provienen de múltiples estudios clínicos aleatorizados o randomizados (ECR) de grandes dimensiones o meta-análisis, en el nivel de **Evidencia B** los datos derivan de un solo estudio clínico aleatorizado o de estudios clínicos no aleatorizados, y el nivel de **Evidencia C** lo aporta el consenso de opinión de expertos o referentes.

IAM COMPLICADO CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca (ICC) es aún hoy el predictor más importante de mortalidad luego del infarto agudo de miocardio (IAM). El ventrículo izquierdo (VI) se dilata con el incremento del volumen de fin de diástole (VFDVI), lo que aumenta el consumo miocárdico de oxígeno, que puede inducir isquemia y extensión del infarto. El fallo cardíaco puede manifestarse por disfunción sistólica aislada o asociada a disfunción diastólica, aunque también puede ser consecuencia de arritmias o de complicaciones mecánicas tales como la insuficiencia mitral (IM) o la comunicación interventricular (CIV).

La disfunción diastólica produce aumento de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo (PFDVI) y congestión pulmonar (CP), y la disfunción sistólica, disminución del gasto cardíaco (GC) y de la fracción de eyección (FE) con hipoperfusión periférica. El fallo cardíaco puede ser progresivo, e inicialmente se puede presentar con un incremento en la frecuencia cardíaca (FC) (taquicardia sinusal) para compensar la disminución del volumen sistólico (VS).

Las medidas generales de tratamiento incluyen monitoreo electrocardiográfico para el diagnóstico de arritmias, el control de trastornos electrolíticos, la radiografía de tórax para evaluar signos de congestión pulmonar y el ecocardiograma Doppler para cuantificar el daño ventricular y descartar complicaciones mecánicas.

Clasificaciones

La falla cardíaca post-IAM puede categorizar a los pacientes en diferentes grupos basados en parámetros clínicos o hemodinámicas, parámetros que configuran las clasificaciones de Killip-Kimball y la de Forrester. Otra modalidad de evaluación clínica es la combinación de fríos (hipoperfundidos) o calientes (normoperfundidos) y húmedos (congestivos) o secos.

Clasificación de Killip-Kimball

(Killip Th, Kimball JT. Am J Cardiol 1967, 20 (4): 457-464)

Toma en cuenta variables clínicas fácilmente accesibles como la auscultación cardíaca y pulmonar, la tensión arterial y la diuresis para ubicar a los pacientes con IAM en cuatro grupos:

- Clase I: sin estertores pulmonares; sin tercer ruido.
- Clase II: estertores hasta la mitad o menos de los campos pulmonares y/o presencia de tercer ruido.
- Clase III: estertores en más de la mitad de los campos pulmonares (frecuentemente edema pulmonar).
- Clase IV: shock cardiogénico (SC).

Clasificación de Forrester

(Forrester J, Diamond G, Swan H. Am J Cardiol 1977; 39 (2): 137-145).

Esta clasificación asigna a los pacientes a 4 categorías. Toma en cuenta datos hemodinámicos obtenidos a través de un catéter flotante en la arteria pulmonar (Swan-Ganz) estimando la presión capilar pulmonar (PCP) y el índice cardíaco (IC):

1. Sin congestión pulmonar con índice cardíaco (IC) adecuado: (PCP <18 mmHg / IC >2.2 l/min).
2. Congestión pulmonar con IC adecuado: (PCP >18 mmHg / IC >2.2 l/min).
3. IC bajo sin congestión pulmonar: (PCP <18 mmHg / IC <2.2 l/min).
4. Congestión pulmonar e IC bajo. (PCP >18 mmHg/ IC <2.2 l/min).

Ambas clasificaciones son equivalentes, excepto en el punto III.

Lea el texto completo de esta Guía en la versión electrónica de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología en: www.fac.org.ar/revista

Protocolos de estudio

Protocolo para el estudio del espesor intima-media (EIM) y placas en las carótidas

Taller preparatorio 2012. Villa Giardino, Córdoba. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 8 de octubre de 2012
Aceptado después de revisión el
27 de octubre de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

El autor declara no tener
conflictos de interés

Versión Online: **www.fac.org.ar/revista**

Director
Héctor Cegna *(Neuquén)*

Co-Director
Carlos E. Ciancaglini *(Córdoba)*

En representación del Comité de Enfermedades Vasculares Periféricas de la Federación Argentina de Cardiología (FAC) y la Asociación de Medicina y Biología Vascular Argentina (A.M.B.V.A.)

Participantes del Taller
Aguirre Herrera Jorge *(Chubut)*
Aniceto Juan Alberto *(Córdoba)*
Becerra Sergio *(Santa Fe)*
Bordón Diego Rubén *(Santa Fe)*
Burgos Mario *(Neuquén)*
Cegna Héctor Mario *(Neuquén)*
Ciancaglini Carlos Enrique *(Córdoba)*
Córdoba Lucas Alejandro *(Tucumán)*
Delía Julio Alejandro *(La Pampa)*
Garbelino Ignacio Carlos *(Entre Ríos)*
Kupelian Andrés *(Chubut)*
López Rodolfo Rufino *(Neuquén)*
Luconi Daniela *(Mendoza)*
Mosso Gastón Federico *(Mendoza)*
Nayi José Alfredo *(Córdoba)*
Padrón Gustavo
Pascuzzi, Reynaldo Javier *(Chaco)*
Ponce Omar; Quiroga Christian Daniel *(Córdoba)*
Roy Orlando del Rosario *(San Juan)*
Vega Betina *(Córdoba)*
Villafañe Flavio *(Tucumán)*

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas (cardiovasculares [CV], diabetes, cáncer y respiratorias) causan más del 60% -35 millones- de todas las muertes, y más del 80% de estas muertes ocurren en países de ingresos bajos y medios[1].

La enfermedad ateroesclerótica es la principal causa de enfermedad cardiovascular (ECV) y su creciente prevalencia en las últimas décadas predice que será la principal causa de morbimortalidad en este nuevo siglo, pronosticándose una próxima epidemia mundial de enfermedad arterial coronaria y enfermedad vascular cerebral[2-3].

En USA, en el período 1980-2000, disminuyó la tasa de mortalidad por enfermedad arterial coronaria, descenso atribuible en un 47% a los importantes avances en el tratamiento farmacológico e intervencionista, y en un 44% a cambios en los factores de riesgo (FR)[4]. Esta disminución, atribuible en gran medida al mejor control de los FR, reafirma que los mayores esfuerzos deben focalizarse en la prevención primaria[4]. La población objeto de esta prevención primaria son aquellos sujetos con riesgo pero sin evidencia clínica de padecer ECV. Su manejo a largo plazo puede realizarse a través de implementar medidas en la población general o a estrategias individuales, adecuadas al riesgo basal de cada paciente. Se puede calcular el riesgo absoluto con el empleo de alguna de las tablas o *score* de riesgo ya conocidas: Framingham[5], SCORE[6], etc.). Estas tablas se construyeron utilizando los datos de grandes estudios epidemiológicos, a través del análisis estadístico de regresión múltiple y modelo de riesgo de Cox, lo que permitió establecer la relación existente entre distintos factores de riesgo y ECV [7].

No obstante el aporte de estas tablas a la categorización de riesgo de un paciente, algunos sujetos considerados de bajo o mediano riesgo por las tablas presentan en el seguimiento eventos cardiovasculares (CV); además de tener presente que las tablas de riesgo subestiman el riesgo CV a largo plazo[7,8].

De manera que estamos transitando un cambio de paradigma, del modelo tradicional de prevención primaria, donde buscamos identificar FR de ateroesclerosis para su tratamiento, a un modelo en el que buscamos enfermedad ateroesclerotica subclínica (AS), independientemente de los FR, e iniciamos tratamiento basados en la severidad de la AS y de los FR existentes[9,10].

Identificar AS nos permite precisar la estimación de riesgo, reclasificando a los pacientes con AS, como de alto riesgo[9-11].
La detección de AS se puede realizar por distintos métodos, los más difundidos en la práctica diaria son: la puntuación del Score de Calcio coronario por tomografía axial computada multicorte y la medición del espesor íntimo medial (EIM) con la detección de placas en arterias carótidas por ecografía modo B[9,10].
El objetivo de este protocolo es describir la métodología para el estudio por ultrasonido (US) del espesor íntimo-medial (EIM) y la detección y caracterización de placas.

DEFINICIONES

Los primeros estudios con US modo B en estudios caso control y de corte transversal cuantificaron fácilmente la asociación del EIM con FR y enfermedad arterial coronaria.
Para establecer el papel de los FR en la progresión, así como el de las intervenciones para modificar la tasa de progresión, se requiere para su validación mayor nivel de reproducibilidad, con técnicas más exigentes, y el uso de protocolos estandarizados que incluyan definiciones claras de puntos anatómicos de interés, segmentos, placa, EIM, el control del ángulo de incidencia del transductor y la exploración circunferencial del vaso[12,13].

Puntos de referencia anatómica (**Figura 1**)

A. Punto de divergencia de las paredes de arteria carótida común

Lugar donde termina arteria carótida primitiva (ACP) y comienza la bifurcación (BIF) o seno carotídeo (A).

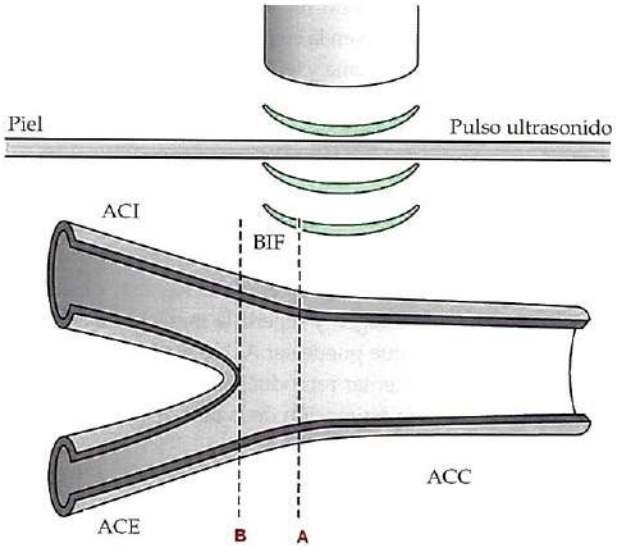


FIGURA 1.
Puntos de referencia anatómica.

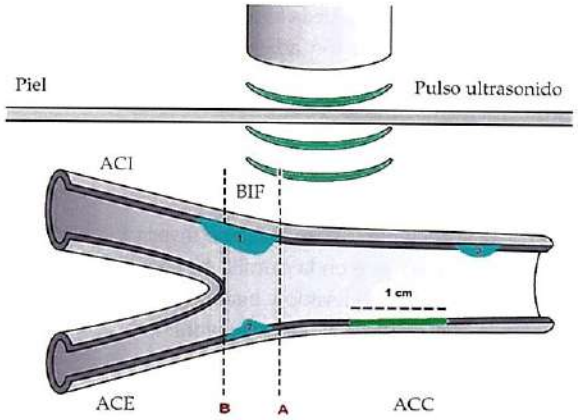


FIGURA 2.
Definición de **EIM** (Espesor Íntima Medio) y **placa**.

B. Punto del divisor de flujos

Lugar donde termina BIF y comienza la arteria carótida interna (ACI) y la arteria carótida externa (ACE) (B)[12].

Definición de segmentos carotídeos (**Figura 1**)

- **Bulbo**: es la primera porción, dilatada (bulbosa) de la ACI en el momento que deja la bifurcación.
- **Seno carotídeo**: es la porción terminal agrandada de la ACP, que da lugar a la bifurcación en ACI y ACE[14].

Definición de EIM (**Figura 2**)

El EIM (Espesor Intima Medio) es un patrón de doble línea visualizado por eco tomografía en ambas paredes de ACP en una vista del eje largo. Constituido por dos líneas paralelas, borde anterior de dos límites anatómicos: la interfaz lumen-íntima y la interfaz media-adventicia[15].

Definición de placa (**Figura 2**)

1. Es un engrosamiento >1.5mm, medido desde la interfaz lumen-íntima a la interfaz media-adventicia.
2. Es una estructura focal que invade la luz arterial por lo menos 0.5mm.
3. Es una estructura focal mayor al 50% del EIM adyacente[11,15].

INDICACIONES

- Para optimizar la estratificación de riesgo en pacientes en prevención primaria, que por tablas/*score* tengan riesgo intermedio (riesgo a 10 años 6-20%), recategorizando a estos pacientes con enfermedad ateroesclerotica, en el subgrupo de alto riesgo[10,11].
- En pacientes con familiares en primer grado con historia de enfermedad cardiovascular prematura[11].
- En pacientes <60 años con un único factor de riesgo severamente comprometido[11].
- En mujeres <60 años con 2 o más factores de riesgo[11].

- Si el nivel de agresividad de la terapia preventiva es incierto[11].
- Si se requiere información adicional sobre la carga global de la enfermedad ateroesclerotica o existe riesgo de eventos cardiovasculares futuros[11].

PREPARACIÓN PREVIA AL ESTUDIO

Posicionamiento del paciente

Se le explica al paciente la naturaleza no invasiva del estudio y se le pide que se acueste en la camilla en decúbito dorsal, sin almohada, con mentón elevado y ligera rotación de la cabeza hacia el lado contralateral al que se explora[11].

Equipamiento[11]

- Ecógrafo con alta resolución en Modo B, que cuente con doppler pulsado, color, power angio; transductor lineal>7 Mhz con un pie al menos de 4cm.
- Archivo digital de fotogramas y videos.
- Tablas de referencia de EIM en percentil según sexo, edad, etnia.

Calibración del equipo[11]

- Usar frecuencia fundamental (sin armónicas).
- Profundidad de exploración aproximadamente a 4cm.
- Modo bidimensional, con rango dinámico alto, zona focal única, *frame rate* = o > 25 fr/s, preferentemente sin zoom, compensación de ganancia (60 dB) que permita adecuada visualización del signo de la doble línea en pared cercana y lejana de ACP, sin artefactos intraluminales.
- No utilizar imágenes Modo M.

PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN SUGERIDO

Método manual[16]

1er Etapa

Evaluación global *(Escaneo transverso Modo B)*

- Con el transductor en el lado derecho del cuello, posición transversa, con el punto de referencia apuntando a la derecha del paciente, realizar un escaneo lento a lo largo de toda la arteria carótida derecha, desde ACP proximal hasta ACI post-bulbar, manteniendo el vaso en el centro de la imagen, para aprovechar resolución axial máxima del US en el campo medio.
- El objetivo es evaluar la anatomía global del vaso, el engrosamiento EIM, placas, tortuosidades, estenosis, disecciones, topografía de bifurcación de las carótidas, y secundariamente detectar alteraciones patológicas en estructuras adyacentes (adenopatías, nódulos o tumores tiroideos, etc.).

2da Etapa

Velocimetría *(Escaneo longitudinal Doppler)*

- Con el transductor en el lado derecho del cuello, vista longitudinal, escanear la arteria carótida con doppler color, con especial énfasis en sitios con placas, para detectar estrechamientos de la luz, zonas de mosaico o aliasing, alternando con doppler pulsado para obtener registros espectrales en ACP (proximal, distal), BIF, ACI (bulbar y post-bulbar), más registros específicos en zonas con placas, buscando con un mapeo minucioso de la(s) zona(s) de máxima velocidad, obteniendo también registros pre-lesión para calcular el cociente S/S.
- El objetivo es documentar a nivel de ACP, BIF, ACI, velocidades y morfología del doppler espectral en sectores normales y fundamentalmente en los sectores con placa(s), midiendo las velocidades máximas de pico sistólico (v.p.s.), velocidades máximas de fin de diástole (v.f.d.), v.p.s. pre-lesión, y cociente S/S. Además se deben detectar y evaluar los estrechamientos luminales con el power angio y el doppler color, como también turbulencias con el doppler color[16].

3ra Etapa

Placas *(Escaneo modo B)*

- Con el transductor en posición longitudinal, con el punto de referencia apuntando a los pies del paciente, realizar un escaneo lento a lo largo de toda la arteria carótida, evaluando las paredes cercana y lejana de ACP, BIF, ACI en busca de placas, realizando un escaneo circunferencial de las mismas (vistas anterior, lateral, posterior [A-L-P]) y volviendo al plano transverso cada vez que sea necesario.
- El objetivo es documentar, con fotos por ejemplo, la anatomía de las placas, ej. con fotos, estableciendo localización, morfología (espesor, largo, textura, ecogenicidad, superficie), rango de estenosis y anatomía en 3D.

4ta Etapa

Medición EIM *(Escaneo longitudinal modo B)*

- Con el transductor en posición longitudinal, con marca apuntando hacia los pies, evaluar la pared lejana de ACP distal en su último centímetro, visualizando preferentemente el punto de divergencia de las paredes de la ACP (comienzo de BIF), realizando una exploración circunferencial para obtener el mayor EIM (ej. en presencia de asimetrías) obteniendo una imagen en la cual se visualice en forma óptima ambas paredes, cercana y lejana, con el signo típico de la doble línea, ajustando la ganancia para que no existan ecos intraluminares y el brillo sea similar en ambas paredes[13].
- El objetivo es medir en la ACP distal, pared lejana, el EIM a lo largo de 1cm, realizando (en forma similar a lo efectuado en el protocolo del estudio ARIC[17-19]) múltiples mediciones manuales[8-11] separadas unas de otra por 1mm (documentando con fotos los hallazgos). Se debe registrar desde qué vista se obtuvo la imagen y repetir la medición desde otra vista longitudinal, que puede ser A, L o P (documentar con fotos), a fin de aumentar reproducibilidad, disminuir variabilidad y mejorar la estimación de la tasa de progresión del EIM (según el Estudio OPAL)[13].
- Se pueden realizar mediciones semiautomáticas o automáticas, si se cuenta con ellas, porque son más rápidas, reproducibles, y con menor variabilidad (muy útil en operadores noveles)[11].

Repetir en la región lateral izquierdo del cuello, las cuatro etapas ya realizadas en la región lateral derecha del cuello.

CÁLCULOS FINALES

EIM

Cálculos, comparación con tablas de referencia y evaluación del riesgo CV

- Con las mediciones de EIM en la ACP, obtenidas en el lateral derecho del cuello, en más de una vista, se obtiene el valor promedio del EIM para cada vista y el valor máximo de la misma; luego se calcula el valor promedio de promedios y el valor máximo para el lateral derecho del cuello.
- Con las mediciones de EIM en la ACP, obtenidas en el lateral izquierdo del cuello, en más de una vista, se obtiene el valor promedio de EIM para cada vista y el valor máximo de la misma; luego se calcula el valor promedio de promedios y el valor máximo para el lateral izquierdo del cuello.
- Calcular por último los valores promedios de promedio bilateral, a partir de los valores promedios del lado derecho e izquierdo, al igual que el promedio de máximos bilateral y el valor máximo regional (valor único).
- Utilizar tablas de referencia que cuenten con valores de EIM en percentil por sexo, edad, etnia, de grandes estudios que tengan un protocolo similar al utilizado[11] (ARIC[17-19], CHS[20,21], Bogalusa[22], etc).
- Comparar el EIM promedio de promedios obtenido de ambas ACP, con el de la tabla que corresponda de acuerdo a raza y sexo del paciente, situándonos en los valores correspondientes a la edad cronológica del paciente y ver en qué percentil se ubica el valor promedio de promedios que obtuvimos[11].
- Si el valor del EIM promedio de promedios de ambas ACP es menor al percentil 25 el riesgo cardiovascular es muy bajo; no existe evidencia de si estos pacientes requieren una terapia preventiva de menor intensidad[11].
- Si el valor del EIM se encuentra entre el percentil 25 y 74 se considera normal y el riesgo cardiovascular es promedio[11].
- Si el valor del EIM es ≥75 se considera anormal y el riesgo cardiovascular se encuentra incrementado[11].
- El valor "ideal"del EIM promedio en ambas ACP para la edad, sexo y raza, es aquel que sea igual o menor al percentil 50[23].
- También se puede utilizar el concepto de"edad vascular"y comparar la misma con la edad cronológica, estableciendo la concordancia entra ambas; lo que ocurre cuando el valor del EIM obtenido, coincide con el"valor ideal"(percentil 50). Si el valor del EIM obtenido se encuentra por encima del valor ideal, la"edad vascular"del paciente es mayor a la cronológica[24]. Es opinión de los autores que el término más apropiado sería el de"edad arterial".

PLACAS

Cálculos. Descripción de las placas

Describir localización y tamaño de las placas:

- Segmento en que se localiza (ACP, BIF, Bulbo).
- Cara en la que se ubica (ventral, dorsal, medial, lateral).
- Extensión cefalocaudal (las placas extensas,"largas", pueden abarcar más de un segmento (ejemplo: bifurcación y bulbo).
- Espesor máximo de placa (tiene implicancia pronostica, BRHS[24], NOMAS[25]).

Establecer la severidad, en rangos, de la estenosis de placas[16,26]:

- No significativas (lesiones <50%).
- Moderadas (50-69%).
- Severas (70-89%).
- Sub-oclusivas o críticas (90-99%).
- Oclusiones (100%)[16].

Describir la morfología de las placas (CHS)[20]:

- Textura: homogénea o heterogénea.
- Ecogenicidad: (Es opinión de los autores que se debería hacer la comparación con el tejido fibrótico que constituye la parte fundamental de la estructura de la capa adventicia, la que puede ser evaluada sin problemas siempre). Hipoecoica (densidad inferior a la adventicia), isoecoica (similar a la misma), hiperecoica y/o calcificadas (con sombra acústica posterior).
- Superficie: Lisa, levemente irregular (variación de altura ≤0.4 mm), marcadamente irregular (variación de altura >0.4mm), ulcerada (depresión >2mm que se introduce en la media)[20,21].

EVALUACIÓN DEL RIESGO CV POR LA PRESENCIA DE PLACAS

- La presencia de placas (Guías SHAPE; Guías 2010 ACCF/AHA, Consenso de ASE, Consenso de Mannheim), indica riesgo cardiovascular aumentado por enfermedad ateroesclerotica por lo que el paciente debe ser reclasificado como de alto riesgo[9-11,15].
- Según el estudio MDCS la presencia de una placa incrementa el riesgo relativo (RR) de infarto de miocardio 2.4 veces. Si la placa se asocia a una estenosis significativa el RR de IM asciende a 3.06 veces[27,28].
- Según el estudio NOMAS una placa >1.9 mm de espesor tiene un RR de eventos CV de 2.8[25, 28].
- Según el estudio BRHS las placas de más de 2mm de espesor, con estenosis no significativas, <50%, tienen un riesgo del 3% de eventos CV / año; y si la placa es >2mm de espesor se asocia entonces a una lesión significativa (>50% de estenosis) y el riesgo de eventos CV / año es del 7%[24].
- Según el estudio ACAS una placa asociada a una estenosis >60% tiene un riesgo de ACV homo lateral / año del 2.2%[29].
- Según el estudio CHS se considera a una **placa de alto riesgo** si tiene una superficie marcadamente irregular o ulcerada y/o estructura hipoecoica o heterogénea (en más del 50% del área de la placa). Cuando se encuentra más de un tipo de placa, la clasificación se basa en el tipo más severo de placa hallado[20,21].

- Opcionalmente se evalúa la **severidad de la ateromatosis** en las carótidas, basándose en la cantidad de segmentos que contienen placas (Estudio Rotterdam)[30]. Se diseñó una escala 0-6 puntos, según los segmentos con placas, considerando 3 segmentos por lado -ACP, BIF, ACI-, con un total de 6 segmentos en ambas carótidas.
- Normal = 0
- Leve = 1 segmento.

- Moderada = 2 segmentos.
- Severa = 3 o más segmentos (en este caso el RR de infarto de miocardio es de 1.83).

• El estudio Rótterdam encontró que la asociación de un EIM severamente engrosado, más placas severas, incrementa el riesgo relativo de IAM 6 veces (más que la sumatoria del riesgo del EIM y de las placas en forma individual)[30] (**Figura 3**).

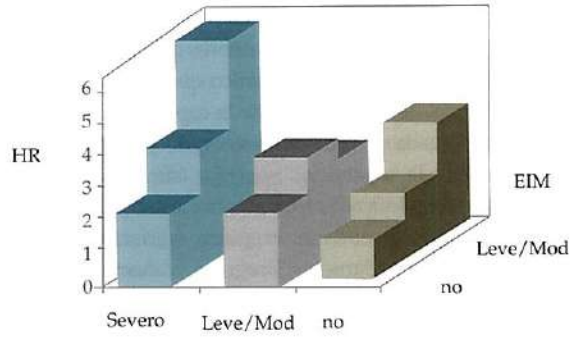


FIGURA 3.
Estudio Rotterdam (EIM+PLACAS). **HR:** razón de riesgo

BIBLIOGRAFÍA

1. Abegunde DO, Mathers CD, Adams T, et al.The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries.Lancet **2007**; 370: 1929-1938.
2. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries.Circulation **1998**; 97: 596-601.
3. Husten L.Global epidemic of cardiovascular disease predicted. Lancet **1998**; 352: 15-30.
4. Ford E, Ajani U, Croft J, et al. Explaining the Decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980 -2000. N Engl J Med **2007**; 356 (23): 2388-2398.
5. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart Disease Using Risk Factor Categories. Circulation **1998**, 97: 1837-1847.
6. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J **2012**; 33 (13): 1635-1701.
7. Chain S, Luciardi H, Feldman G, Valberdi A. El espesor intima medio carotideo un marcador de ateroesclerosis subclínica y riesgo cardiovascular. Importancia de su valoración y dificultades en su interpretación. Rev Fed Arg Cardiol **2005**; 34: 392-402.
8. Lauer MS. Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: the high public burden of low individual risk. JAMA **2007**; 297: 1376-1378.
9. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education Task Force report. Am J Cardiol **2006**; 98: 2H-15H.
10. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF / AHA.Guideline f or Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol **2010**; 56: e50-e103.
11. Stein JH, Korcarz C, Hurst T, et al. ASE Consensus Statement. Use of carotid ultrasound to Identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk:: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr **2008**; 21 (2): 93-111.
12. Negi SI, Nambi V. The role of carotid intimal thickness and plaque imaging in risk stratification for coronary heart disease. Curr Atheroscler Rep **2012**; 14 (2):115-123.
13. Dogan S, Plantinga Y, Evans GW, et al. OPAL investigators. Ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness: a post-hoc analysis of the OPAL study. Curr Med Res Opin **2009**; 25 (1):109-122.
14. Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, et al: Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. Circulation **1995**; 91 (2) 566-579
15. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). An Update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. Cerebrovasc Dis **2007**; 23: 75-80.
16. Ciancaglini C, D'Ovidio A. Protocolo para el estudio de la carótida interna extracraneal con eco Doppler color. Rev Fed Arg Cardiol **2013**; 42 (1): en prensa.
17. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Epidemiol **2000**; 151 (5): 478-487.
18. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Am J Epidemiol **1997**; 146 (6): 483-94.
19. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. Stroke **1993**; 24: 1297-1304.
20. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-Reactive Protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. Circulation **2007**; 116: 32-38.
21. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. N Engl J Med **1999**; 340 (1): 14-22.
22. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR,et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome. The Bogalusa Heart Study. J Am Coll Cardiol **2005**; 46: 457-63.
23. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, et al. Vascular Age: Integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. Clin Cardiol **2004**; 27 (7): 388-392.
24. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. The British Regional Heart Study. Stroke **1999**; 30 (4): 841-850.
25. Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, et al. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: The Northern Manhattan Study. Neurology **2008**; 70 (14): 1200-1207.
26. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: Gray-scale and Doppler US diagnosis-Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. Radiology **2003**; 229: 340-346.
27. Rosvall M, Janzon l, Berglund G, et al. Malmö Diet and Cancer Study (MDCS). Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. J Intern Med **2005**; 257: 430-437.
28. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. Circulation **2007**; 115: 459-467.
29. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA **1995**; 273: 1421-1428.
30. van der Meer I, Bots ML, Hofman A, et al. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation **2004**; 109: 1089-1094.

Artículo Especial

Declaración sobre coincidencia de terminología con el tipo de evidencia empleada para describir datos de resultados

HEART Group Editors

Hay muchos tipos diferentes de estudios que pueden realizarse para ofrecer evidencias para la investigación clínica y de resultados, incluyendo pero no limitándose a análisis observacionales retrospectivos, estudios caso-control y ensayos controlados aleatorios (ECA). Cada uno de estos análisis tiene ventajas y limitaciones, pero lo que es más importante, todos resultan en tipos diferentes de conclusiones sobre una intervención.

Como se ilustra en una serie de ejemplos suministrados en una revisión separada[1], una elección incorrecta de terminología para describir los resultados puede llevar una imprecisión científica. Por lo tanto los editores del HEART Group (que representa a las revistas cardiovasculares del mundo) recomiendan que todos los investigadores y editores seleccionen cuidadosamente la terminología para "coincidir" con el tipo de estudio realizado, sin exagerar los hallazgos o sin llegar a conclusiones erróneas sobre la causalidad cuando no puede establecerse.

Como ejemplo ilustrativo, cuando se informa sobre los resultados de un estudio observacional que muestra menos muertes en un grupo que en el otro, uno debe usar declaraciones descriptivas como: "la intervención se asocia con una menor mortalidad". Por el contrario cuando se informa sobre los resultados de un ECA realizado en forma rigurosa y con un seguimiento completo, en el que la única diferencia observada entre los 2 grupos fue la intervención, puede resultar adecuado usar afirmaciones algo más declarativas como: "la intervención redujo el riesgo". Ejemplos adicionales de terminología que coincide con el tipo de estudio correspondiente se detallan en la **Tabla 1**.

En conclusión, todos los manuscritos deben escribirse y editarse no solamente para lograr una precisión científica, sino también para emplear una terminología adecuada para describir el nivel de evidencias suministrado por el estudio.

REFERENCES

1. Kholi P, Cannon CP. The importance of matching language to type of evidence: avoiding the pitfalls of reporting outcomes data. *Clin Cardiol* [Wiley Online Library]. DOI: 10.1002/clc.22066.

TABLE 1.

Terminología sugerida en base al tipo de estudio.

Tipo de terminología	Ensayo aleatorio	Estudio observacional
Declaraciones descriptivas	"Se redujo el riesgo por"	"Se observó un riesgo menor", "hay una relación", "hay una asociación".
▪ Sustantivos descriptivos	"Reducción relativa del riesgo", "beneficio".	"Diferencia en el riesgo", "riesgo relativo".
▪ Verbos descriptivos	"afectado", "causado", "riesgo modulado", "el tratamiento resultó en", "riesgo reducido".	"Se correlaciona con", "Se asocia con".
Términos incorrectos / evitar usarlos		"Riesgo reducido" (verbo activo), "riesgo disminuido" (verbo activo), "beneficiado".

Con permiso de Kohli y Cannon[1].

Cartas al Editor

Normas editoriales recomendables para una revista médica

Sr. Editor Jefe
Revista de la Federación Argentina de Cardiología (FAC).

La Medicina, como todas las disciplinas profesionales, se basa y nutre de la Investigación Científica y del Desarrollo Tecnológico (IC&DT). Es bien conocida esta premisa. Cada disciplina mantiene publicaciones periódicas (que vehículos de información) para difundir sus avances en el conocimiento, y aspira con ellas alcanzar prestigio, si es posible internacional. Así han surgido variados criterios para evaluar el nivel científico, académico y técnico de cada vehículo, aun cuando existen pautas generales bastante bien establecidas, siempre tratando de minimizar el error. El Factor Impacto (FI) fue propuesto por el *Institute for Scientific Information* (ISI), de Filadelfia, hacia fines de la década del 50 y fue ganando adeptos, tantos, que hasta ha sufrido también cierto desprestigio, un poco por sobre-uso y mal-uso, y otro poco porque posee claras contraindicaciones que lo hacen objetable en algunos aspectos. No es este el tema de la nota. Además, la bibliografía al respecto es extensísima. La referencia[1] le dará al lector cierta guía además de algunas ideas. La pregunta probable de un editor de revista y de su comité asesor se refiere a qué conviene hacer para que su revista, que atiende las necesidades de su disciplina (Medicina, en general, Cardiología, en particular en nuestro caso) alcance un nivel elevado. En consecuencia,

El objetivo de esta nota es ofrecer, en carácter de sugerencia, conceptos orientadores para intentar una respuesta utilizando experiencia anterior y criterios aplicados por algunos organismos evaluadores (como pueden ser el CAICYT, Centro de Información Científica y Tecnológica del CONICET, para incorporar la revista a su base de datos, una biblioteca para subscribirse a la revista, o instituciones dedicadas a indexar las publicaciones).

No existe la respuesta perfecta. La Ciencia y la Tecnología evolucionan constantemente y resulta esperable el surgimiento de modificaciones. En forma similar, los criterios editoriales de hace 100 ó 150 años diferían de los actuales. Basta revisar artículos de aquellas épocas para notar diferencias substanciales. Hay artículos famosos, de gran proyección por sus contenidos, que hoy serían inaceptables a causa de su extensión, número de tablas con información irrelevante, descripciones con detalles innecesarios, y hasta empleando un estilo literario muy verboso y de escasa didáctica. Hoy se requiere la frase directa, inequívoca, clara.

En primer lugar, los editores deben decidir si la revista es estrictamente científica o si apunta en especial al cardiólogo en su práctica diaria. Conviene distinguir cinco secciones principales: 1. Artículos de **investigación original**, 2. Artículos de **investigación clínica**, 3. Artículos sobre **tratamientos o hallazgos novedosos**, 4. **Revisiones o puestas al día** de un determinado tema, 5. **Casuística**, además de 6. **Comentarios de libros**, 7. **Artículos especiales** y 8. **Cartas al Editor**.
Tratemos de acotar cada grupo reconociendo que en ocasiones puede resultar dificultoso ubicar un artículo específico en uno u otro pues los límites son frecuentemente difusos.

1. Una **investigación original** se basa, en general, en un trabajo de laboratorio llevado a cabo con animales experimentales o con muestras biológicas adecuadas. Debe demostrar fehacientemente una contribución novedosa de relevancia al conocimiento básico de la especialidad. Puede ser un modelo teórico que, de alguna forma, es biológicamente o clínicamente predictivo. Si se presenta además la validación de laboratorio, clínica o ambas, el valor del trabajo aumenta. En caso que la revista pretenda ser de corte científico, este es el grupo de trabajos que porcentualmente debe predominar.

2. Una **investigación clínica** se basa en general en trabajo realizado en el entorno hospitalario con intervención de uno o más grupos médicos, paramédicos y especialidades afines (biología, bioquímica, ingeniería biomédica) adecuadamente constituidos y organizados. Muy recomendable es el libro de Friedman y colaboradores donde claramente se distinguen las distintas fases y sus correspondientes requisitos[2]. Dado que es bastante frecuente confundir la investigación clínica con la casuística, conviene reiterar un pasaje de una revisión de dicho libro[3]:
Clinical research faces perhaps a certain grain of confusion. Often, it is mistakenly reduced to case report. Caveats of even greater risks may be hidden in the secrets of patents and interests of manufacturers covertly promoting their products. Thus, a book clearly stating what a clinical trial is, well located within the scientific frame, appears as a significant contribution enhancing the importance and complexity of XXIst Century human health.
La investigación clínica es una rama de la Investigación aplicada, y encuentra en las pruebas clínicas correctamente diseñadas la herramienta más definitiva y convincente para evaluar precisamente la aplicabilidad de una intervención o procedi-

miento, de una droga o de un determinado sistema tecnológico. Si la revista tiende a la práctica médica, es este el tipo de artículo que debe predominar, sin descuidar el grupo más básico anterior, que en este caso será de menor incidencia numérica.

3. Existen **tratamientos o hallazgos novedosos** de menor incidencia cuantitativa, tal vez de menor significancia, realizados por grupos relativamente pequeños, también en el ambiente hospitalario, pero sin alcanzar la magnitud y profundidad de una prueba clínica masiva y completa. Quizás pueden ser la antesala de la última. Digamos, como ejemplo, que en un cierto servicio se observó que la disminución de la dosis diaria de un medicamento determinado resulta en menores efectos secundarios y mayor eficacia clínica, si se sostiene debidamente con estadística y una métodología correcta, aun cuando su impacto asistencial sea bajo, no totalmente comprobado, y los especialistas entendidos lo estiman novedoso, puede calificar para esta categoría. El lector puede buscar en los contenidos de algunas revistas de otros países y fácilmente encontrará trabajos de este tipo. En otras palabras: No son de investigación en el sentido clásico, tampoco son pruebas clínicas, pero ofrecen evidencias de tratamientos, técnicas quirúrgicas o instrumentación novedosos en principio. Podemos considerarlos como subgrupo del grupo anterior que es de mucha mayor envergadura.

4. Los **artículos de revisión o de puesta al día** son sumamente importantes y no deben caer en un simple listado cronológico, lo cual resulta inaceptable. La revisión de un tema tiene que ser **crítica**, lo cual exige que solamente autores con reconocida experiencia en el tema estén capacitados para realizarlos. Las buenas revisiones obtienen elevado número de citas, pues en un solo artículo, extenso en general, se tiene la actualización, la valoración y la bibliografía pertinente hasta ese momento del tema analizado. Una revista debe publicar quizás tres o cuatro revisiones por año eligiendo bien los temas. Es el comité editorial el encargado de determinarlos. Una revisión consume tiempo significativo a su autor o autores[4].

5. El número de notas **casuísticas** debe ser limitado, pues esta categoría no entra en ninguna de las categorías anteriores. En general, se trata de una curiosidad, aunque eventualmente es posible que llame la atención sobre algún aspecto no conocido y perjudicial de algún tratamiento o tecnología y que ese hecho requiera un estudio detallado posterior. También de alguna patología quizás no descripta. Los organismos evaluadores no miran con ojos favorables a aquellas publicaciones esencialmente dedicadas a este tipo de artículo.

6. Los **comentarios de libros** nuevos (dos o tres en cada número) son siempre bienvenidos, pero deben ser presentados con buen criterio, constructivos, escritos por conocedores del tema. Nunca se debe criticar acerbamente y mucho menos denostar al autor. Si hay crítica, tiene que ser respetuosa y constructiva. Simplemente notificar que han aparecido títulos es insuficiente.

7. Artículos **especiales**: Una o dos veces por año la revista puede dedicar un número completo a un tema específico, con contribuciones de autores reconocidos, aun con posiciones distintas en su visión del tema (por ejemplo, angioplastia, marcapasos, defibrilación). Es bueno que estos números estén manejados por **editores huéspedes** reconocidos como expertos en el tema, quienes toman a su cargo la responsabilidad editorial y académica del número.

Las **cartas al editor,** no muchas y bien seleccionadas, establecen la comunicación con los lectores y sirven de realimentación en lo que hace a errores detectados, críticas y también elogios.

Como sugerencias generales:

No es recomendable publicar registros o imágenes aisladas simplemente porque se las estime poco comunes o interesantes o simplemente lindas. Si ellas descubren algo nuevo, deben formar entonces parte de un trabajo completo que describe y fundamenta el hallazgo. Algunas revistas utilizan una imagen médica de excelente calidad y alguna característica especial, digamos de microscopio electrónico, de barrido u óptico, tomográfica, de un equipo, total o parcial en el que se llama la atención por la tecnología de avanzada utilizada, podría eventualmente ser un trozo de registro de ECG, de presión sanguínea de algún órgano particular, sea arterial o venosa, de presión linfática, de concentración de substancias, o registros obtenidos por sistemas implantables, en fin, hay mucho para elegir, pero **sólo para la tapa de la revista** y tiene que poseer valor estético.

El Comité Editorial es el cerebro director de la revista y el que establece las pautas. Debe ser limitado en el número, todos efectivamente activos en las funciones evaluativas y no deben figurar nombres simplemente porque se trate de gente muy reconocida en el ambiente. Tiene que existir un editor-jefe, eventualmente ayudado por uno o dos editores asociados. La revista debe disponer de una lista de evaluadores independientes seleccionados por sus antecedentes de la comunidad especializada, nacional e internacional. Conviene que exista gente del mejor nivel posible proveniente de las disciplinas afines. Es decir, el prestigio de la revista proviene del manejo que este grupo de bastantes profesionales y científicos (desde el editor-jefe hasta los evaluadores) hacen del material sometido a consideración y luego seleccionado para publicar. Además, es necesario renovar periódicamente y en forma parcial la constitución del conjunto. No es bueno cambiar todo el grupo en un solo movimiento pues aumenta la probabilidad de producir discontinuidades, a veces serias, en la publicación.

Un objetivo permanente del Comité Editorial es obtener y mantener indizada regional e internacionalmente la revista para aparecer listada en los organismos dedicados a ese tema, que en estos momentos son varios, apuntando siempre a tener un elevado factor de impacto.

Para terminar: Argentina y América Latina poseen todavía pocas revistas científicas y tecnológicas de elevado prestigio internacional. Lamentablemente, se perdieron algunas revistas que en su momento fueron muy bien reconocidas. Los motivos son varios, algunos muy difíciles de superar, y exceden el objetivo de esta nota. A pesar de ello, cada una de las revistas actuales tiene que trabajar intensamente para que, desde su lugar, elevar al máximo el nivel, con sentido de co-propiedad, pues se trata de "Nuestra Casa"[5-7].

BIBLIOGRAFÍA

1. Valentinuzzi ME, Laciar E, Atrio J. Two new discipline-independent indices to quantify individual's scientific research output. Journal of Physics **2007**: Conference Series 90, 012018; doi:10.1088/1742-6596/90/1/012018. Free Access in INTERNET.
2. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL Fundamentals of Clinical Trials, New York y otras ciudades: Springer, Third Edition. **1998**; 361 pp.
3. Valentinuzzi ME. Book Review: Fundamentals of Clinical Trials, by LM Friedman, CD Furberg and DL DeMets. BioMed Eng OnLine **2004**; 3: 43. doi:10.1186/1475-925X-3-43.
4. Valentinuzzi ME. Evaluación de la producción científica. Rev Médica Tucumán **1997**; 3 (1): 5-26. También Rev Ciencias Exactas e Ingeniería UNT, **1997**, pp 37-47.
5. Valentinuzzi ME. Birds know they can fly. Acceptance talk IEEE/EMBS Career Achievement Award, Amsterdam, 1996. Published in IEEE/EMBS Mag **1997**; 16 (3): 22-26, Also in Rev Arg Bioing **1997**; 3 (1): 31-33.
6. Valentinuzzi ME. Del hechicero-médico al ingeniero biomédico. Rev Fed Arg Cardiol **1997**; 26 (4): 423-427 y Rev Arg Bioing **1997** 3 (3): 3-10, ambas en co-edición.
7. Valentinuzzi ME. 50 Years a Biomedical Engineer: Remembering a long and fascinating journey. BioMed Eng OnLine **2012**; 11: 1; doi:10.1186/1475-925X-11-1. Free Access.

Máximo E. Valentinuzzi
Profesor de Ingeniería Biomédica. UBA.
Investigador Superior Honorario. CONICET.
Editor Sección Retrospectroscope, IEEE Pulse, Engineering in Medicine and Biology Society.
maxvalentinuzzi@arnet.com.ar

Depresión en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica

Sr. Editor Jefe
Revista de la Federación Argentina de Cardiología (FAC).

He leído con atención el artículo sobre *Depresión en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica: Prevalencia y evaluación en base a características clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y de laboratorio*", publicado por los Dres. Valentina Bichara, Luis Estofan y Rodrigo De Rosa[1] en la Revista de la Federación Argentina de Cardiología, volúmen 41, N° 3, páginas 196-201.

En ese trabajo, en el resumen sobre Material y Métodos que precede al artículo, los autores comunican haber incluido a 46 pacientes con diagnóstico de Insuficiencia cardiaca crónica (ICC), y declaran haber realizado un estudio descriptivo de corte transversal, con el fin de determinar la prevalencia de depresión en ese tipo de enfermos. Llama la atención que no hayan puntualizado cuales fueron los criterios usados para el diagnóstico de IC, aunque si mencionan haber realizado estudios radiológicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos, y haber determinado el "porcentaje de Fracción de Eyección (Fey) del ventrículo izquierdo" (sic), pero no indican cuál cifra ha sido considerada como punto de corte entre normal y anormal, pese a manifestar que "se diferenció la insuficiencia cardiaca sistólica y/o diastólica" (sic). Cabe destacar que según las cifras proporcionadas en una Tabla ad-hoc (**Tabla 2**) se puede ver que los pacientes con ICC con probabilidad de depresión presentaron una Fey de 56.5%, mientras que los sin posibilidades de depresión tuvieron una Fey de 67.27%, es decir normal en ambos. Con respecto a Clase Funcional de la NYHA, la totalidad, o sea 46, fueron de Clase funcional I. ¿En qué se basaron entonces para diagnosticar insuficiencia cardiaca? En la mencionada Tabla se indica con las siglas MPD, que significan según los autores % de pacientes sin marcapaso, cuya relevancia en función de los objetivos del trabajo es poco explicable, o más bien inexplicable. En los llamados "parámetros clínicos evaluados" se mezclan desordenadamente factores de riesgo, enfermedades intercurrentes, y un signo: presencia de soplo cardiaco, sin precisar características o causas probables (según los datos suministrados 16 pacientes de los con posibilidad de depresión y 6 de los sin posibilidad de depresión tuvieron "soplo cardiaco", haciendo un total de 22 pacientes con soplo, o sea el 48%). No se menciona que los pacientes hayan presentado signos clásicos, como tercer ruido, congestión circulatoria venosa o síntomas como disnea (en sus formas distintas). No se aclaró en que se basaron los autores para hacer el diagnóstico de tanto disfunción diastólica como sistólica. Dentro de los exámenes complementarios practicados, el ECG fue normal en 4 pacientes del grupo depresión probable y en 4 del grupo no probable, lo que arroja un valor predictivo negativo (VPN) de 0.44, cuando la literatura indica un VPN de 0.98 para el ECG en casos de insuficiencia cardiaca[2]. Mas adelante los autores señalan que la depresión se asoció significativamente con baja Fey, pero nunca se supo cuál cifra era considerada baja o normal. En la Tabla 2 puede verse en la sigla ACO el

número de pacientes tratados con anticoagulantes (no se indica cuales drogas, ni la razón por la cual fueron indicadas), que es de 20 para los con probable depresión y de 18 para los sin probabilidad de depresión (quiere decir que de los 46 enfermos con ICC, 38 eran tratados con anticoagulantes). Es llamativo que en esta población de pacientes no haya por lo menos un 10% de pacientes que haya experimentado o esté sufriendo fibrilación auricular. En las conclusiones se señala que "no se encontró asociación estadística significativa (probablemente quisieron significar correlación) entre probabilidad de depresión y tipo de insuficiencia cardiaca (pero no se dice a cuál tipo se refieren). Se menciona que hay 32 pacientes con diabetes, sin especificar el tipo. También sorprende que no haya caso alguno de disfunción renal, al menos leve. Tampoco está claro cómo se realizó el diagnóstico de depresión probable: en el trabajo se dice que para establecer el diagnóstico de depresión se debe superar el puntaje 13 de la escala de la WHO (que trascriben), pero en ningún momento se señala cuando se considera probable la existencia del trastorno sicológico ¿Cuándo supera los 13 pts?, ¿Cuándo está cerca de 13 puntos? y cuando es improbable ese diagnóstico. Finalmente en las conclusiones se dice textualmente «la alta prevalencia de depresión encontrada en nuestra población, sobre todo en pacientes jóvenes…», pero la edad promedio del grupo (Tabla 2) con posibilidad de depresión fue 61.63±9.07 años, y la del grupo sin probabilidad 70.50±17.17 años, cifras que corresponderían a pacientes en su tercera edad.

El trabajo constituye un encomiable esfuerzo de los autores, pero deben ajustarse muchos detalles para así obtener conclusiones valederas.

Dr. Fernando de la Serna
Profesor de Cardiología. Facultad de Medicina. UNT
f_delas@arnet.com.ar

BIBLIOGRAFÍA

1. Bichara V, Estofan L, De Rosa R. Depresión en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica: prevalencia y evaluación en base a características clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y de laboratorio. Rev Fed Arg Cardiol **2012**; 41 (3): 196-201
2. Echazarreta DF. Abordaje diagnóstico de la insuficiencia cardiaca. Insuficiencia Cardiaca **2008**; 3 (4): 196-204.

Respuesta

Depresión en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica

http://www.fac.org.ar/1/revista/12v41n3/art_orig/arorig04/bichara.pdf

Sr. Editor Jefe
Revista de la Federación Argentina de Cardiología.

Los autores del artículo "Depresión en Insuficiencia Cardíaca Crónica" agradecemos las observaciones y aportes críticos realizados por el Profesor Dr. Fernando de la Serna. Los consideramos, sin duda, constructivos dado que en una temática no frecuentemente abordada en nuestro medio, la crítica enriquecerá los proyectos futuros que nuestro grupo de trabajo tiene como objetivo realizar.

Los pacientes tenían diagnostico previo de insuficiencia cardiaca crónica y recibían tratamiento medico optimo, conforme lo señalan las guías o recomendaciones de sociedades científicas internacionales. Asumimos los criterios diagnósticos y terapéuticos propuestos por estas guías, es por ello que no puntualizamos en el trabajo los criterios utilizados para el diagnostico. Las variables consideradas eran parte del objetivo del estudio para determinar las características de los pacientes de ambos grupos.

La tabla 2 tuvo como objetivo destacar las variables estadísticamente significativas que diferenciaban ambos grupos, sin embargo a la luz de las observaciones señaladas quizás no fuimos para el lector lo claro que pretendíamos.

No se incluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada, por lo que las características propias de este grupo no estaban presentes. La mayor parte de nuestra población se encontraba en clase funcional I y por ello probablemente el valor predictivo negativo del electrocardiograma (VPN 0.44) en esta población.

El diagnostico probable de depresión se basó en la escala propuesta por la OMS, que aconseja considerar la sospecha de depresión en los pacientes con una puntuación menor a 13 puntos.

A partir del diagnostico probable de depresión, los profesionales especializados en salud mental, parte del equipo multidisciplinario de trabajo en insuficiencia cardíaca, realizaron los estudios y pruebas pertinentes para establecer el diagnostico definitivo

Nuestro equipo de trabajo agradece nuevamente el aporte crítico señalado, comentarios que con certeza tendremos presentes.

Dra. Valentina Bichara
Centro medico GalberMed, Tucumán. Argentina.
Valentinabichara@hotmail.com

Revisores Expertos / Árbitros FAC 2011-2012

Cada año son muchos los ARBITROS que aportan su experiencia en la revisión por pares de los artículos remitidos para su publicación en la **Revista** de la **Federación Argentina de Cardiología**, un proceso que contribuye críticamente a la calidad de nuestra Revista. Los editores y los autores de los trabajos presentados en la Revista de FAC agradecen de manera muy especial a los Revisores / Árbitros por su inestimable colaboración en el período 2011-2012.

Héctor Luciardi (***Editor Jefe***)
Daniel Piskorz (***Editor Asociado***)

A.
Aguinaga Luis (*Tucumán*)
Altman Raúl (*Buenos Aires*)

B.
Baranchuk Adrián (*Ontario, **CANADÁ***)
Berman Sofía (*Tucumán*)
Bono Julio (*Córdoba*)

C.
Cazzaniga Mario (*Madrid, **ESPAÑA***)
Cerezo Gustavo (*Buenos Aires*)
Colque Roberto (*Córdoba*)
Cuneo Carlos (*Salta*)
Chaín Sergio (*Tucumán*)
Chiape Miguel (*Córdoba*)

D.
De la Serna Fernando (*Tucumán*)
De la Vega Marcos (*Córdoba*)
De Rosa José (*Tucumán*)
Dogliotti Ariel (*Rosario*)

F.
Farias Eduardo (*Corrientes*)
Femenia Francisco (*Mendoza*)
Fernández Murga Arturo (*Tucumán*)

G.
García Guevara Carlos (*La Habana, **CUBA***)
Guzmán Luis (*Córdoba*)

K.
Kuschnir Emilio (*Córdoba*)

L.
Lerendegui Norberto (*Buenos Aires*)
Lobo Márquez Lilia (*Tucumán*)

M.
Martínez Felipe (*Córdoba*)
Martínez Sánchez Carlos (*México DF, **MÉXICO***)
Muntaner Juan (*Tucumán*)

O.
Ortego Raúl (*Mendoza*)

P.
Paolasso Ernesto (*Rosario*)
Perna Eduardo (*Corrientes*)
Pérez Riera Andrés (*San Pablo, **BRASIL***)
Pozzer Domingo (*Corrientes*)
Prado Aldo (*Tucumán*)
Protto Víctor (*Tucumán*)

R.
Ramos Hugo (*Córdoba*)
Ramos José Luis (*Rosario*)
Robredo Alberto (*Salta*)

T.
Tazar Jorge (*Tucumán*)
Thierer Jorge (*Buenos Aires*)
Tibaldi Miguel (*Córdoba*)

V.
Valentinuzzi Máximo (*Tucumán*)
Vilariño Jorge (*Venado Tuerto, Santa Fe*)

W.
Waisman Gabriel (*Buenos Aires*)

Z.
Zapata Gerardo (*Rosario*)

NUEVAS INDICACIONES

Primer Inhibidor Oral Directo del Factor Xa

Xarelto®
rivaroxabán

Protección Simple, para más pacientes

Presentaciones:

Xarelto 20 mg x 28 comp — Xarelto 20 mg x 14 comp

Xarelto 15 mg x 28 comp. — Xarelto 15 mg x 14 comp.

- Prevención del Accidente Cerebrovascular (ACV) en Fibrilación Auricular No Valvular.
- Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP).
- Prevención de la TVP recurrente y la Embolia pulmonar.

Importante necesidad insatisfecha

Las limitaciones de los antagonistas de la vitamina K pueden dejar a muchos pacientes desprotegidos.

Un nuevo paradigma en el tratamiento

Con un comprimido, una vez al día, "Xarelto" ofrece protección simple y efectiva contra el ACV.

Xarelto 15-20 mg*
ACCIÓN TERAPÉUTICA: Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral.
INDICACIONES: Prevención de accidentes cerebrovasculares (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP). Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y la embolia pulmonar (EP). POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Prevención de ACV en FA. – POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Forma de administración: vía oral. Dosis habitual recomendada: la dosis recomendada es de 20 mg, una vez al día. Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina > CrC < 50 - 30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día. Duración del tratamiento: el tratamiento debe continuar, siempre y cuando persistan los factores de riesgo para accidente cerebro vascular y la embolia sistémica. Forma y frecuencia de administración: debe tomarse un comprimido recubierto de 20 mg de rivaroxabán una vez al día. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC < 30 - 50 mL/ min), deben tomar un comprimido recubierto de 15 mg de rivaroxabán 1 vez al día. Los comprimidos recubiertos de XARELTO® de 20 mg y de XARELTO® 15 mg deben administrarse con los alimentos. Si la dosis se omite: si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar XARELTO® inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, como se recomienda para el día siguiente. La dosis no debe ser duplicada en el mismo día para compensar la dosis olvidada. Dosis diaria máxima: la dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg. Información adicional sobre poblaciones especiales Pacientes con insuficiencia hepática: XARELTO® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (ver "CONTRAINDICACIONES"). No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh C) (ver "CONTRAINDICACIONES" y "Propiedades farmacocinéticas"). Pacientes con disfunción renal: no se requiere ningún ajuste de la dosis si XARELTO® se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina CrC < 80 - 50 mL/min). Para los pacientes con disfunción renal moderada (CrC < 50 - 30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día. Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal severa (CrC < 30 - 15 mL/min) indican que los niveles plasmáticos de rivaroxabán se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto XARELTO® debe utilizarse con precaución en los mismos. El uso de XARELTO® no se recomienda en pacientes con CrC < 15 mL/min (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO". "Propiedades Farmacocinéticas"). Cambio de un anticoagulante de la vitamina K (AVK) a XARELTO®: En tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia de XARELTO® debe iniciarse cuando el INR es ≤ 3,0. Cuando los pacientes cambien de AVK a XARELTO®, los valores de INR se elevarán falsamente después de la ingesta de XARELTO®. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de XARELTO®, y por lo tanto no debe utilizarse (ver "INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN"). Cambio de XARELTO® a un anticoagulante de la vitamina K (AVK): existe la posibilidad de la anticoagulación inadecuada durante la transición de XARELTO® a AVK. Debe garantizarse anticoagulación adecuada continua durante toda transición a un anticoagulante alternativo. Debe advertirse que XARELTO® puede contribuir a un INR elevado. En los pacientes que cambian de XARELTO® a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2,0. Durante los dos primeros días del período de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con XARELTO® y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de XARELTO®. Después de discontinuar XARELTO®, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (ver "INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN" y "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN"). Cambio de un anticoagulante parenteral a XARELTO®: para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante por vía parenteral, inicie XARELTO® 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p.ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa). Cambio de XARELTO® a anticoagulantes parenterales: suspender XARELTO® y administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral, cuando hubiera correspondido la próxima dosis de XARELTO®. Niños y adolescentes desde el nacimiento hasta los 18 años, dependiendo de la legislación local: no se ha establecido la seguridad y la eficacia para las niñas y adolescentes menores de 18 años. Pacientes pediátricos: no se requiere ajuste de la dosis por edad (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Sexo: no se requiere ajuste de la dosis por sexo corporal (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Diferencias interétnicas: no se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Tratamiento de TEV - Posología y forma de administración: Forma de administración: vía oral. Dosis habitual recomendada: la dosis recomendada para el tratamiento inicial de TVP es de un comprimido recubierto de XARELTO® 15 mg dos veces al día durante las primeras 3 semanas, seguidas de un comprimido recubierto de XARELTO® 20 mg una vez al día para el tratamiento continuo y la prevención de TVP recurrente y EP. Duración del tratamiento: el tratamiento debe continuar, siempre y cuando persista de riesgo para TEV (ver "Eficacia clínica y Seguridad"). Método y frecuencia de administración: durante las primeras 3 semanas de tratamiento aguda se deben tomar 15 mg de XARELTO® dos veces al día. Después de las primeras 3 semanas incales, el tratamiento con XARELTO® debe continuarse con 20 mg una vez al día. Los comprimidos recubiertos de XARELTO® 15 mg y XARELTO® 20 mg deben administrarse con alimentos. Si la dosis se omite: es esencial cumplir con la pauta posológica indicada. Si la dosis se omite durante la etapa de tratamiento de 15 mg dos veces al día, el paciente debe tomar XARELTO® inmediatamente para asegurar la administración de 30 mg de XARELTO® diarios. En este caso deben ser administrados inmediatamente dos comprimidos recubiertos de XARELTO® de 15 mg. El paciente deberá continuar con la dosis habitual de 15 mg dos veces al día tal como se recomienda para los días sucesivos. Si la dosis se omite durante la etapa de tratamiento de 20 mg, una vez al día, el paciente debe tomar XARELTO® inmediatamente para asegurar la administración de 20 mg de XARELTO® diarios. El paciente deberá continuar con la dosis habitual de 20 mg una vez al día tal como se recomienda para los días sucesivos. Dosis diaria máxima: la dosis diaria máxima recomendada es de 30 mg durante las primeras tres semanas de tratamiento. En la etapa de tratamiento siguiente la dosis diaria recomendada es de 20 mg. Información adicional sobre poblaciones especiales Pacientes con insuficiencia hepática: XARELTO® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia. No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver "CONTRAINDICACIONES" y "Propiedades farmacocinéticas"). Pacientes con insuficiencia renal: no se requiere ningún ajuste de la dosis si XARELTO® se administra en los pacientes con disfunción renal leve (aclaramiento de creatinina (CrC < 80 - 50 mL / min) o moderada (CrC < 50 - 30 mL/min) (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal grave (CrC < 30 - 15 mL/min) indican que los niveles plasmáticos de rivaroxabán se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto XARELTO® debe utilizarse con precaución en los mismos. No se recomienda el uso de XARELTO® en pacientes con CrC < 15 mL/min (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO" y "Propiedades Farmacocinéticas"). Cambio de anticoagulantes de la vitamina K (AVK) a XARELTO®: el tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con XARELTO® debe iniciarse cuando el INR es ≤ 2,5. Cuando los pacientes cambien AVK a XARELTO®, los valores de INR se elevarán falsamente después de la ingesta de XARELTO®. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de XARELTO®, y por lo tanto no debe utilizarse (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Cambio de XARELTO® a antagonistas de la vitamina K (AVK): Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de XARELTO® a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que XARELTO® puede contribuir a un INR elevado.En los pacientes que cambian de XARELTO® a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2,0. Durante los dos primeros días del período de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con XARELTO® y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de XARELTO®. Después de discontinuar XARELTO®, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (ver "INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN" y " POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN"). Cambio de anticoagulantes parenterales a XARELTO®: para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante parenteral, empezar con XARELTO® 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p.ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de la administración continua de un fármaco parenteral (p.ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa). Cambio de XARELTO® a anticoagulantes parenterales: suspender XARELTO® y administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral, cuando hubiera correspondido la próxima dosis de XARELTO®. Niños y adolescentes desde el nacimiento hasta los 18 años, dependiendo de la legislación local: no se ha establecido la seguridad y la eficacia para las niñas y adolescentes menores de 18 años. Pacientes pediátricos: no se requiere ajuste de la dosis por edad (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Sexo: no se requiere ajuste de la dosis por sexo corporal (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Diferencias interétnicas: no se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Peso corporal: no se requiere ajuste de la dosis por peso corporal (ver "COMPOSICIÓN"). CONTRAINDICACIONES XARELTO® está contraindicado en los pacientes: con hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente del comprimido recubierto (ver "COMPOSICIÓN"); con hemorragia activa clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal); con enfermedad hepática que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia; No se ha establecido la seguridad y eficacia en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de XARELTO® está contraindicado durante el embarazo (ver "Embarazo y lactancia" y "Datos preclínicos sobre seguridad"). No se ha establecido la seguridad y eficacia en madres lactantes. Los datos en animales indican que rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, XARELTO® sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (ver "Embarazo y lactancia" y "Datos preclínicos sobre seguridad"). ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO Los pacientes con válvulas protésicas: La seguridad y eficacia de XARELTO® no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas, por lo tanto, no hay datos que apoyen que XARELTO® 20 mg (15 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada) proporcione adecuada anticoagulación en este población de pacientes. Medicación concomitante: El rivaroxabán no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP 3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (2,6 veces en promedio) que puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia (ver "INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN"). Sin embargo, antimicótico azólico fluconazol, inhibidor moderado de CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede ser co-administrado (ver "INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN"). Tratamiento de TEV: Insuficiencia renal: El rivaroxabán se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 - 50 mL/min) que reciben comedicación que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de rivaroxabán (ver "INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN"). Insuficiencia renal: En pacientes con Insuficiencia renal severa (CrC < 30 mL/min, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (1 a 6 veces en promedio) y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Debido a la enfermedad subyacente, estos pacientes tienen un riesgo aumentado tanto de hemorragia como de trombosis. Debido a datos clínicos limitados, XARELTO® debe usarse con precaución en pacientes con CrC < 15 - 30 mL/min. No se dispone de datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia renal severa (CrC < 15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de XARELTO® en estos pacientes. (ver "POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN", "Propiedades farmacocinéticas" y "Propiedades farmacodinámicas"). Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento. Riesgo de hemorragia: XARELTO®, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un aumento del riesgo de hemorragia, p.ej.: trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos, hipertensión arterial grave y no controlada, enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa, ulceraciones gastrointestinales recientes, retinopatía vascular, hemorragia intracraneal o intraespinal reciente, anormalidades vasculares intracraneales o intramedulares, cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica, Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar. Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos. Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa se puede considerar un tratamiento profiláctico adecuado (ver "INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN"). Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado. Cirugía e intervenciones: Si fuera necesario un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, XARELTO® debe suspenderse por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y en base a la valoración clínica del médico. Si el procedimiento no puede retrasarse, deberá evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención. XARELTO® debe ser reiniciado lo antes posible, después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada (ver "Propiedades Farmacocinéticas Metabolismo y Eliminación"). Mujeres en edad fértil: El rivaroxabán deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces. Prolongación del intervalo QTc: No se ha observado un efecto de prolongación del intervalo QTc con XARELTO®. Información sobre los excipientes: Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (p.ej., deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar XARELTO® (ver "COMPOSICIÓN"). INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN: Interacciones farmacocinéticas: El rivaroxabán se depura principalmente por metabolismo hepático, mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2), y por excreción renal del fármaco no modificado, en cue intervienen los sistemas transportadores de P-glicoproteína (Pgp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp). El rivaroxabán no inhibe ni CYP 3A4 ni a otra isoforma mayor del CYP. Inducción del CYP: El rivaroxabán no induce el CYP 3A4 ni a otra isoforma mayor del CYP. Efectos sobre el rivaroxabán: El uso concomitante del XARELTO® con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la Pgp puede conducir a una disminución de la depuración hepática y renal y, por lo tanto, puede aumentar significativamente la exposición sistémica. La administración concomitante del XARELTO® con el ketoconazol, un antimicótico azólico, (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la Pgp, produjo un aumento de 2,6 veces del ABC media del rivaroxabán, en estado de equilibrio, y un aumento de 1,7 veces de la C_{max} media del rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos. La administración concomitante del rivaroxabán con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg cada 12 horas), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la Pgp, produjo un aumento de 2,5 veces del ABC media del rivaroxabán, y un aumento de 1,6 veces de la C_{max} media del rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos. Por lo tanto, el rivaroxabán no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO"). La claritromicina (500 mg dos veces al día), considerada como inhibidora potente del CYP 3A4 e inhibidora moderada de la P-gp, ocasionó un aumento 1,5 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento 1,4 veces de la C_{max}. Este aumento, probmo a la magnitud de la variabilidad normal del ABC y C_{max}, se considera no relevante clínicamente. La eritromicina (500 mg cada 8 horas), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la Pgp, produjo un aumento de 1,3 veces de la ABC y de la C_{max} media. Este incremento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la C_{max} y se considera clínicamente no relevante. La co-administración de fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como un inhibidor moderado del CYP 3A4, ocasionó un aumento de 1,4 veces del ABC medio del rivaroxabán, y un incremento de 1,3 veces en la C_{max} media. Este incremento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y la C_{max} y es considerada como clínicamente no relevante. La co-administración de XARELTO® con inductores fuertes del CYP 3A4 y P gp como la rifampicina produjo una disminución aproximada del 50% en el ABC media del rivaroxabán, con disminuciones simultáneas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de XARELTO® con otros inductores fuertes del CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o Hierba de San Juan) también puede dar lugar a una concentración plasmática disminuida de rivaroxabán. El uso concomitante del rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP 3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona o hídrico) también puede dar lugar a una disminución de la concentración plasmáticas del rivaroxabán. Los inductores potentes del CYP3A4 deben ser co-administrados con precaución. Interacciones farmacodinámicas. Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con XARELTO® (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti- factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas del rivaroxabán (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO"). El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, y seguido de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética (con XARELTO® 15 mg), pero se observó un aumento relevante de los tiempos de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, ni las concentraciones de P-selectina ni de los receptores GPIb/IIIa (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO"). No se ha observado ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de XARELTO® (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, puede haber personas con una respuesta farmacodinámica más pronunciada (véase "Advertencias y Precauciones especiales de empleo"). El cambio de los pacientes de warfarina (INR 2,0 a 3,0) a XARELTO® (20 mg) o de warfarina (INR 2,0 a 3,0) aumentó más que aditivamente el tiempo de protrombina / INR (Reopastrina) que pueden observar valores individuales de INR de hasta 12), mientras que fueron aditivos los efectos sobre TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena. Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de XARELTO® durante el período de conversión, se puede utilizar la actividad anti-factor Xa, el PICT y el HepTest® debido a que estas pruebas no fueron afectadas por la warfarina. Desde el día 4 en adelante, después de suspender la warfarina, todas las pruebas (incluido el TP, TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y PCI) reflejan sólo el efecto de XARELTO® (ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN"). Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el período de conversión, puede utilizarse la determinación del INR a la C_{valle} de rivaroxabán (24 horas después de la toma previa de rivaroxabán), pues esta prueba es mínimamente afectada por rivaroxabán en este intervalo temporal. No se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y XARELTO®. Alimentos y productos lácteos: El XARELTO® 15 mg y el XARELTO® 20 mg deben tomarse con alimentos (ver "Propiedades farmacocinéticas").Interacciones con parámetros de laboratorio: Los efectos de los parámetros de la coagulación (TP, TTPa, HepTest®) se afectan de la manera esperada por el modo de acción del XARELTO®. Embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil / Anticoncepción. XARELTO® deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces. Embarazo: La seguridad y eficacia de XARELTO® no se ha establecido en mujeres embarazadas. En ratas y conejos, el rivaroxabán demostró una toxicidad materna pronunciada, con alteraciones placentarias relacionadas con su modo de acción farmacológico (p. ej., complicaciones hemorrágicas) que ocasiona toxicidad en la reproducción. No se ha identificado ningún potencial teratógeno primario. Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la placenta, XARELTO® está contraindicado en el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES" y "Datos preclínicos sobre seguridad"). Lactancia: La seguridad y eficacia de XARELTO® no se ha establecido en madres lactantes. En las ratas, el rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, el rivaroxabán sólo puede administrarse después de interrumpir la lactancia materna (ver "CONTRAINDICACIONES" y "Datos preclínicos sobre seguridad"). Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Se han reportado síncope y mareos que puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los pacientes que experimentan estas reacciones adversas no deben conducir o utilizar máquinas. Empleo en niños hasta los 18 años: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN". Empleo en pacientes de Edad Avanzada / Sexo del paciente: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN". Empleo en pacientes con Insuficiencia Hepática: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "Propiedades farmacocinéticas". Empleo en pacientes con Categorías de Pesos Diferentes: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN- PESO CORPORAL". Empleo en pacientes con Insuficiencia Renal: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "Propiedades farmacocinéticas". Diferencias interétnicas: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "Propiedades farmacocinéticas". REACCIONES ADVERSAS: Se ha evaluado la seguridad del XARELTO® en cuatro estudios de fase III, con 6.097 pacientes sometidos a XARELTO® 10 mg durante una cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (reemplazo total de la rodilla), tratados durante un período de hasta 39 días y en dos ensayos clínicos de fase III de tratamiento de TEV con 2.194 pacientes expuestos a XARELTO® 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg una vez al día, o expuestos a XARELTO® 20 mg una vez al día, tratados hasta 21 meses. Además se proporcionaron datos de seguridad de pacientes con fibrilación auricular no valvular procedentes de dos ensayos clínicos de fase III con 7.750 pacientes tratados con una dosis de XARELTO®. Debido al modo de acción farmacológica, XARELTO® puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta, de cualquier tejido y órgano, que puede producir anemia post-hemorrágica. El riesgo de hemorragia puede ser mayor en determinados grupos de pacientes, p.ej. pacientes con hipertensión arterial severa no controlada y / o en tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO"). Los signos, síntomas y gravedad (incluyendo desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y / o anemia (ver "SOBREDOSIS"). Pueden presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicadas, disnea, y shock inexplicable. En algunos casos como consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de la isquemia cardiaca, como ser dolor torácico o angina de pecho. Como consecuencia de sangrado severo se ha informado con XARELTO® complicaciones secundarias como ser el síndrome compartimental e insuficiencia renal debido a la hipoperfusión. Por lo tanto, el evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia. Las frecuencias de las reacciones adversas comunicadas con XARELTO® se resumen en la tabla a continuación. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥ 1 / 10), frecuentes (≥ 1 / 100 a <1 / 10), poco frecuentes (≥ 1 / 1.000 a <1 / 100), raras (≥ 1 / 10.000 y <1 / 1.000). Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento, reportadas en pacientes en estudios de fase III (REDDFD 1-4 combinados, Einstein-DVT, Einstein Extensión, ROCKET, JROCKET).
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO: Frecuentes: Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos). Poco frecuentes: Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas). TRASTORNOS CARDIACOS: Frecuentes: Taquicardia. TRASTORNOS OCULARES: Frecuentes: Hemorragia ocular (incl. hemorragia de la conjuntiva). TRASTORNOS GASTROINTESTINALES: Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. sangrado gingival y hemorragia rectal) Despepsia, Dolor abdominal y gastrointestinal, Náuseas , Estreñimiento , Diarrea, Vómitos ª Poco frecuentes: Sequedad de la boca. TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN: Frecuentes: Fiebre ª. Edema periférico Disminución general de fuerzas y energía (incl. astiga, astenia. Poco frecuentes: Sensación de malestar, Edema localizado ª. TRASTORNOS HEPATOBILIARES: Poco frecuentes: Anomalía de la función hepática. Raros: Ictericia. TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO: Poco Frecuentes: Reacción alérgica Dermatitis alérgica. LESIONES TRAUMÁTICAS, INTOXICACIONES Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS: Frecuentes: Hemorragia posterior a la intervención (incluyendo la anemia posoperatoria, y la hemorragia por la herida). Contusión. Poco frecuentes: Secreción de la herida ª. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Aumento de las transaminasas. Poco frecuentes: Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea ª Aumento de la LDH ª Aumento de la lipasa ª Aumento de la amilasa ª Aumento de la GGT ª Raros: Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT).
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS, DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y DE LOS HUESOS: Frecuentes: Dolor en la extremidad ª Poco frecuentes: Hematrosis. Raros: Hemorragia muscular. TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO: Mareos, Cefalea, Síncope. Poco frecuentes: Hemorragia cerebral e intracraneal. TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS: Frecuentes: Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ª Poco frecuentes: Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) ª TRASTORNOS DE LA VÍA RESPIRATORIA: Frecuentes: Epistaxis. Poco frecuentes: Hemoptisis. TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO: Frecuentes: Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado). Exantema, Equimosis. Poco frecuentes: Urticaria. Hemorragia cutánea y subcutánea. TRASTORNOS VASCULARES: Frecuentes: Hipotensión, Hematoma ªobservado luego de las cirugías ortopédicas mayores. ªobservado en TEV como muy frecuente en mujeres <55 años. Los términos RAM se basan en la versión 13.0 MedDRA. En otros estudios clínicos con XARELTO®, se notificaron casos de pseudoaneurisma vascular luego de la intervención percutánea.
INCOMPATIBILIDADES: No conocidas a la fecha. PRESENTACIÓN: XARELTO® 15 y 20 mg*: envases calendario con 14 y 28 comprimidos recubiertos.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños. Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.
Consérvese a temperatura no mayor a 30 °C. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No. 54896. Venta bajo receta. Disposición 0518/12. Versión CCDS 02.

Posología:
Prevención del ACV en Fibrilación Auricular no valvular:
Adultos: 1 comprimido al día de Xarelto 20 mg cualquier peso o edad. En pacientes con insuficiencia renal moderada, 1 comprimido al día de Xarelto 15 mg
Otras indicaciones: ver información para prescribir adjunta.

LAR.GA.05.2012.2229

Bayer HealthCare

SECRETARÍA DE DOCENCIA DE FAC

"Por una capacitación integrada y de excelencia para todos"

- Capacitación de especialistas a través de sus 40 Centros Formadores.
- Certificación avalada por el Ministerio de la Salud de la Nación y simultánea con el Consejo de Profesionales Médicos.
- Recertificación de la especialidad.
- Certificación de especialidades en: Ultrasonido, HTA, Electrofisiología, Cardiología Pediátrica, Vascular Periférico, Ténicos e Insuficiencia Cardíaca.

Para mayor información: www.fac.org.ar | docencia@fac.org.ar

CENTROS FORMADORES ACREDITADOS

Centro Modelo de Cardiología (CMC)
San Miguel de Tucumán, Tucumán

Instituto Tucumano de Enfermedades del Corazón (ITEC)
San Miguel de Tucumán, Tucumán

Centro Privado de Cardiología (CPC)
San Miguel de Tucumán, Tucumán

Instituto de Cardiología (I. de C.)
San Miguel de Tucumán, Tucumán

Hospital Italiano de La Plata
La Plata, Buenos Aires

Hospital Provincial de Neuquén
Neuquén, Neuquén

Sanatorio Médico de Diagnóstico y Tratamiento
Santa Fe, Santa Fe

Instituto de Cardiología, Sanatorio Nuestra Señora del Rosario
San Salvador de Jujuy, Jujuy

Hospital Provincial "José M. Cullen"
Santa Fe, Santa Fe

Instituto Cordis
Salta, Salta

Sanatorio Plaza
Rosario, Santa Fe

Sanatorio Delta
Rosario, Santa Fe

Sanatorio Británico
Rosario, Santa Fe

Hospital Italiano
Rosario, Santa Fe

Hospital L. C. Lagomaggiore
Mendoza, Mendoza

Hospital Dr. Marcial V. Quiroga
Rivadavia, San Juan

Hospital Italiano de Mendoza
Guaymallén, Mendoza

Hospital San Juan de Dios
La Plata, Buenos Aires

Instituto de Cardiología de Corrientes "Juana F. Cabral"
Corrientes, Corrientes

Hospital Córdoba
Córdoba, Córdoba

Instituto Privado de Cardiología (IPC) Sagrada Familia
Santa Fe, Santa Fe

Hospital Interzonal Gral. de Agudos "Prof. Dr. Rodolfo Rossi"
La Plata, Buenos Aires

Hospital HIGA San Martín - La Plata
La Plata, Buenos Aires

Centro Cardiovascular de Clínica Yunes
Santiago del Estero, Santiago del Estero

Sanatorio Privado San Gerónimo
Santa Fe, Santa Fe

Instituto Modelo de Cardiología Privado S.R.L.
Córdoba, Córdoba

Policlínico Neuquén
Neuquén, Neuquén

Instituto Cardiovascular de Rosario
Rosario, Santa Fe

Cordis Instituto del Corazón
Resistencia- Chaco

Hospital Nacional Dr. A. Posadas
Palomar - Buenos Aires

Clínica San Nicolás
San Nicolás- Buenos Aires

I.C.I. Instituto de Cardiología Intervencionista
San Fernando del Valle de Catamarca- Catamarca

Instituto de Cardiología "Pueblo de Luis"
Trelew- Chubut

Sanatorio Mayo S.A.
Santa Fe, Santa Fe

Sanatorio San Miguel de Servicios y Prestaciones Medicas SRL
San Miguel, Pcia de Buenos Aires

ICBA - Instituto Cardiovascular de Buenos Aires
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires

Clínica el Castaño
San Juan - San Juan

Instituto Cardiovascular del Sur
Cipolletti. Río Negro

Hospital Central Mendoza. Mendoza

Hospital Centro de Salud Zenón Santillán San Miguel de Tucumán. Tucumán

GLIOSARTAN
Telmisartan 40/80 mg
Protección cardíaca y vascular comprobadas
Presentaciones
Envases conteniendo 28 comprimidos.
Bajo Licencia de Boehringer Ingelheim
EN VADEMECUM IOMA
EN VADEMECUM pami 60%
www.bago.com.ar | www.gliosartan.com
Bagó
Ética al servicio de la salud

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA
DE CARDIOLOGIA

PREMIO

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

1. Este premio tiene por objetivo incentivar la publicación de artícuos originales de investigación en la Revista de la Federación Argentina de Cardiología.
2. El premio se concederá anualmente y no podrá ser declarado desierto.
3. Optarán a este premio todos los artículos originales, de producción nacional, publicados en la Revista de la Federación Argentina de Cardiología durante el período anual considerado.
4. No podrán optar a este premio los artículos publicados como Editoriales, Artículos de Revisión o de Opinión, Imágenes ni Casos Clínicos.
5. El Editor Jefe y los Editores Asociados de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología harán una preselección de los artículos considerados como los tres mejores artículos originales publicados en la Revista de FAC durante el período anual considerado.
6. El jurado que realizará la selección final del trabajo premiado estará integrado por el Editor Jefe de la Revista, uno de los Editores Asociados, el encargado de REVAFAC, y el Presidente de la Secretaría de Docencia de FAC.
7. Para la selección de los trabajos se considerarán: la originalidad e interés del tema, la claridad de los objetivos, la adecuación del material, la metodología empleada, la relevancia de los resultados obtenidos y la transferibilidad de los resultados a la práctica habitual.
8. La decisión del jurado será inapelable.
9. El premio se entregará en un acto celebrado en el marco del Congreso Nacional de Cardiología organizado por la Federación Argentina de Cardiología, siguiente al período anual considerado.

Desde 1981 a la vanguardia en tecnología cardiovascular

WelchAllyn

DIAGNÓSTICO CARDIOPULMONAR LISTO PARA REGISTRO MEDICO ELECTRONICO

Sistema Digital Modular de ECG, Ergometría 12d y Espirometría

El sistema CardioPerfect hace su consulta más fácil, rápida y eficaz por su capacidad de gestionar todas las pruebas cardiopulmonares en un solo software sin interrumpir su consulta. La amplia y flexible gama de dispositivos cardiopulmonares de Welch Allyn ya están preparados para Registro Médico Electrónico por lo que podrá conectarlos a su sistema de historias clínicas ahora o en elfuturo. Esta flexibilidad representa una nueva era en la atención de sus pacientes, al encontrar y analizar la información con mayor rapidez aumentará la eficacia de la interacción entre Ud, su personal y sus pacientes. Cada dispositivo garantiza los mismos estándares de calidad y diseño intuitivo que esperaría de cualquier dispositivo Welch Allyn, potenciándose al utilizarlos en conjunto.

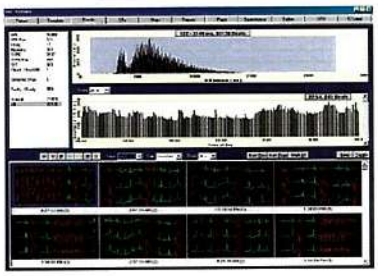
EFICAZ - FLEXIBLE - FÁCIL DE USAR - LISTO PARA REGISTRO MÉDICO ELECTRÓNICO

SCHILLER

DESFIBRILACIÓN BIFÁSICA MULTIPULSO

ROZINN

HOLTER DE ARRITMIAS EN ALTA RESOLUCIÓN



Sistema de Holter de Arritmias Holter for Windows +

- Rápido y fácil de usar - Carga y analiza un estudio en 45 segundos.
- Análisis de arritmias preciso con detección automática de artefactos.
- Latidos y tendencias codificados por colores.
- Trazado completo del estudio (24, 48 ó 168 hs).
- Análisis de marcapasos.
- Variabilidad de frecuencia cardiaca estadística y espectral.
- Análisis del segmento ST y QT.
- Múltiples modos de edición: Paginación, Superimposición y Plantillas (futura y retrospectiva).
- Múltiples encabezados y formatos de informe (PDF, FDA-XML, HL7, CSV y ASCII).
- Transmisión de datos de ECG por internet para edición en red.
- Compatible con Registro Médico Electrónico, HIPAA, SFTP y SHH.
- Software compatible con Windows XP, Vista o 7 con actualización permanente.
- Insuperable soporte al cliente de una marca internacional con 30 años de servicio en Argentina.

Grabador Digital Chroma

- Teclado programador de datos del paciente.
- Pantalla LCD color, muestra ECG y conexión de los electrodos.
- Detección automática de marcapasos en tiempo real.
- Graba 3 canales a 1024 muestras por segundo.
- Memoria micro SD removible.
- Graba 1,2, 7, 14 y 21 días.
- Rápida transferencia de información para su nuevo uso.
- Diseño pequeño y liviano.

ScottCare

TERAPIA DE CONTRAPULSACIÓN EXTERNA

Sistema de Contrapulsación Externa Nicore Advantage

El sistema de Contrapulsación Externa (CPE) Nicore Advantage brinda una terapia de ciudado cardiaco no invasiva, no farmacológica, de bajo riesgo, sin dolor, probada, segura y efectiva para el manejo de enfermedades cardiovasculares como la angina de pecho (dolor severo de pecho) o la insuficiencia cardiaca congestiva que se puede llevar a cabo como un tratamiento en 30 sesiones sin internación en un consultorio o en una sala común de cualquier institución. La CPE ofrece la oportunidad de tratar y mejorar la calidad de vida de pacientes que sufren la medicación o aquellos candidatos a evitar una operación mientras permite a los profesionales en cardiología manejar sus pacientes más difíciles y debilitados, expandiendo sus servicios y cubriendo sus costos con solo realizar dos tratamientos diarios.

Financiación - Entrega, Instalación y Servicio Técnico en todo el país

Conozca todas nuestras líneas y productos en:

www.cardiosistemas.com

Mortara

EL LIDER MUNDIAL EN TECNOLOGIA DE ELECTROCARDIOGRAFÍA

Electrocardiografía Inteligente Alta Resolución

La serie de Electrocardiógrafos ELI es sinónimo de confianza y rendimiento basados en 30 años de experiencia en diagnóstico cardiológico para ofrecer un amplio rango de soluciones para la adquisición de **ECG diagnóstico en 12 y 15 derivaciones** con previsualización, teclado alfanumérico, conectividad bidireccional a PC y Registro Médico Electrónico en formato PDF, XML o DICOM y el mundialmente famoso algoritmo de mediciones e interpretación VERITAS en el que confían las organizaciones de investigación clínica más prestigiosas del país y el mundo.

Holter de Arritmias de ECG

- El grabador más pequeño y liviano del mundo, sólo 28 grs.
- Visualización del ECG en pantalla LCD.
- Grabación de 24 ó 48 hs en 3 o 12 canales.
- Memoria interna con transferencia de datos vía USB.
- Detección y Análisis automático de Arritmias, Eventos, ST, Marcapasos y Variabilidad RR.

Telemetría 12 derivaciones

- Tendencias y monitoreo continuo de ECG con evaluación de segmento ST, arritmias, marcapasos, PR, QRS y QT.
- Expansible hasta 32 canales / Multibanda.

Ergometría Inalámbrica 12 derivaciones

- Tendencias, nivel y pendiente de segmento ST en 12d.
- Filtro de consistencia reduce el ruido y artefacto de la línea de base preservando la señal de ECG.
- Permite la repetición de todo el test latido a latido luego que el paciente se ha marchado.
- Reportes en formato PDF para fácil transmisión por mail ó red para ser revisados o impresos en un lugar remoto.

Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial Actigráfico

- Cómodo, liviano y fácil de usar, monitorea la presión arterial sistólica, diastólica y media durante el ciclo circadiano con seguimiento del nivel de intensidad de actividad y descanso del paciente las 24 hs.
- Su software permite programar el monitor, probar su funcionamiento y calibración, descargar mediciones, ver medicación de cada paciente y estudio, ver gráficos, estadísticas, generar reportes, comparar estudios para evaluar evolución con sincronización automática de patrones de actividad / descanso, importar y exportar datos usando el estándar XML y generar informes en PDF para Registro Médico Electrónico e Historia Clínica.
- Cumple con las normas de la British Hipertension Society (grado A/A), FDA y HIPAA (Estados Unidos), MDD y 93/42/EEC (Comunidad Europea), ISO 13485:2003.

AtCor MEDICAL

EVALUACIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL CENTRAL AÓRTICA

Sistema de Evaluación Cardiovascular por Tonometría SphygmoCor

Permite la evaluación no invasiva del sistema cardiovascular informando:

- Presión Arterial Central.
- Indice de Aumento Aórtico.
- Indice de Viabilidad Subendocárdica (Buckberg)
- Duración de Eyección.
- Velocidad de la Onda de Pulso Aórtica (en arterias carótida y femoral).
- Variabilidad de Frecuencia Cardiaca (en dominios de tiempo y frecuencia).
- Edad y Rigidez Arterial.
- Función Autonómica (actividad simpática y parasimpática).
- Pruebas de maniobra valsalva y permanente.

HUNTLEIGH

DOPPLER VASCULAR PERIFÉRICO

Sistema de Evaluación Vascular por Doppler Dopplex Series

- Flujo Sanguíneo No Direccional / Bidireccional
- Valoración de Pie Diabético
- Indice de Presión Tobillo-Brazo (IPTB)
- Indice de Presión Dedo Brazo (IPDB).
- Detección de Enfermedad Arterial Periférica (EAP)
- Fotopletismografía (PPG)
- Trombosis Venosa Profunda (TVP)
- Insuficiencia Venosa Crónica (IVC).
- Curvas de relleno venoso y formas de onda del flujo sanguíneo.

Av. Callao 257 1º H/F - (C1022AAC) - Buenos Aires - Tel/Fax: (+11) 4372.9662
ventas@cardiosistemas.com | service@cardiosistemas.com

Troken

clopidogrel

El antiagregante más ventajoso con Calidad Internacional Bagó

Presentaciones:
Envases por 14 y 28 comprimidos recubiertos.

EN VADEMECUM pami 50%

EN VADEMECUM IOMA

www.bago.com.ar | www.troken.com

Bagó
Ética al servicio de la salud

Evolucionar...

Para mejorar la calidad de vida

Eplerona®

eplerenona 25/50 mg

LA EVOLUCIÓN EN EL BLOQUEO DE LA ALDOSTERONA

- Eficacia antihipertensiva sola o junto a otros antihipertensivos.[1]
- Mejora la función endotelial en pacientes con hipertensión.[2]
- Reducción significativa de la mortalidad e internación en pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC) leve e IC post IAM.[3,4]
- Perfil de tolerabilidad superior a la espironolactona con menor incidencia de efectos adversos sexuales.[5]

PRESENTACIONES:
25 y 50 mg por 30 comprimidos recubiertos

pami 50%

pap Preserfar

RECETARIO SOLIDARIO

1. Krum H, Nolly H, et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. Hypertension. 2002 Aug;40(2):117-23. 2 Fujimura N, et al. Mineralocorticoid receptor blocker eplerenone improves endothelial function and inhibits Rho-associated kinase activity in patients with hypertension. Clin Pharmacol Ther. 2012 Feb;91(2):289-97. 3 Zannad F, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011 Jan 6;364(1):11-21. 4.Pitt B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003 Apr 3;348(14):1309-21. 5. Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. Clin Cardiol. 2008 Apr;31(4):153-8.

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO
Compromiso Argentino

GADOR EN CARDIOLOGÍA

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

DIGIMED

ECOCARDIOGRAFÍA

Digimed representante exclusivo en Argentina

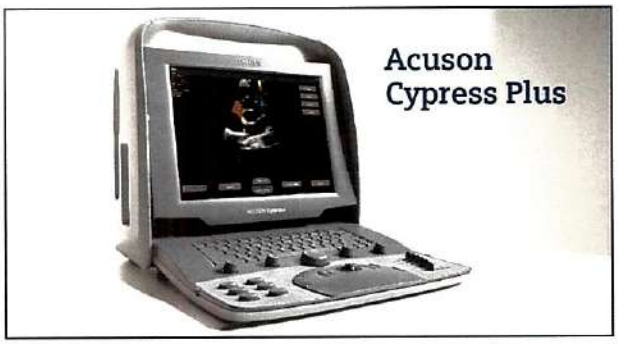
Approved Partner

Ultrasound Systems

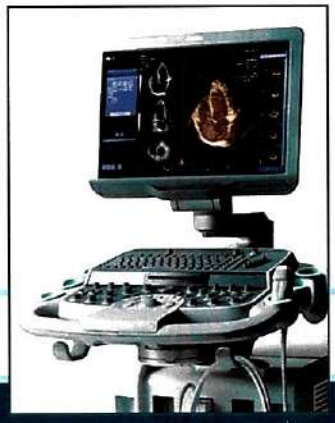
SIEMENS

X300 Premium

El equipo de mayor venta de la gama media/alta



Acuson Cypress Plus



Acuson SC2000

Acuson X300

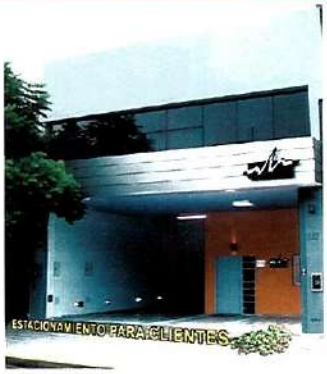
DIGIMED

DIGIMED S.A. Sede Central
Guevara 1230 (C1427BSF)
Ciudad de Buenos Aires
Tel.: (011)4555-3322
Fax:(011) 4551-8377
ventas@digimed.com.ar

DIGIMED CÓRDOBA:
Ob. Salguero 719 10º B
Córdoba
Fax: (0351) 460-3330

DIGIMED ROSARIO:
Mendoza 2852
Rosario - Santa Fe
Fax: (0341) 436-1141

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



Todos los productos son marca registrada de Siemens. Las imágenes son sólo de carácter ilustrativo.

Holtech.com.ar

Desde 1983. Fabricado en Argentina por argentinos

Holter Cardíaco Digital

3 canales
48hs / Full Disclosure

- Funciona con 2 pilas AA
- Adquiere 225 muestras por segundo
- Software con análisis asistido
- Mínimo mantenimiento
- Incluye juego de 7 puntas y accesorios
- Dimensiones: 13,4 cm x 7,5 cm x 2,4 cm
- 250 gramos (con pilas incluidas)

Holter Hcaa 348 s/e
U$S 990,- Final IVA incluido (10.5%)
Incluye envío dentro de la Argentina

Opcion Monitoreo tiempo real-Ergometria
Adicional: U$S 250,- Final IVA incluido (10.5%)
Incluye envío dentro de la Argentina

Presurómetro

Monitoreo Ambulatorio de la presión arterial

Software multilenguaje
español / Ingles / Portugués

- Método Oscilométrico
- Display informativo
- Intervalos automaticos programables. Día / noche
- Memoria en estado sólido (310 mediciones)
- 4 pilas recargables. Bajo consumo
- Mínimo mantenimiento
- Sotware completo. Graficos y estadisticas
- Incluye cable serial, brazalete y accesorios
- Dimensiones: 12,5 cm x 8,5 cm x 5,0 cm
- 650 Gr (con pilas incluidas)

Mapa 24S
U$S 960,- Final IVA incluido (10.5%)
Incluye envío dentro de la Argentina

Doctortech
Software médico

- Para Profesionales de la Salud e Instituciones.
- Especificamente desarrollado para las necesidades Locales.
- Organice y Controle: Pacientes, Turnos, Facturacion (diferenciada por Obra Social, Prepaga u Otra) e Historia Clinica Digital.
- Sistema sobre Web (requiere conexion a Internet y un Navegador C/ Java)
- Sin Instalaciones ni problemas de compatibilidad (Windows, Linux, Mac).
- Mejore la Eficiencia de su personal, Incremente la Calidad de su atencion, y mejore sus ingresos tomando el control de su Institucion.

www.hcd.com.ar

Lunes a viernes de 10 a 18hs (54-11) 5235-4666 ó 4827-4666 skype **servicioscomputados**

HASTA 12 CUOTAS SIN INTERÉS (*)
EXCLUSIVO COMPRA ON-LINE

VISA MasterCard AMERICAN EXPRESS

Consultenos por FINANCIACIONES especiales y compras por volumen.
Ofertas especiales para clientes.
Garantia 1 año. Extensible a 3 años con costo adicional. (Ver condiciones en sitio web)
Producto autorizado por el Ministerio de Salud y Ambiente A.N.M.A.T. PM-1193

SERVICIOS COMPUTADOS

S.C. Servicios Computados S.A.
(54-11) 5235-4666 / 4827-4666
Junín 1120 1° piso (C1113AAH) - Cap. Fed.- Argentina
CUIT: 30-64.163.129-5
www.holtech.com.ar info@holtech.com.ar
servicioscomputados@hotmail.com

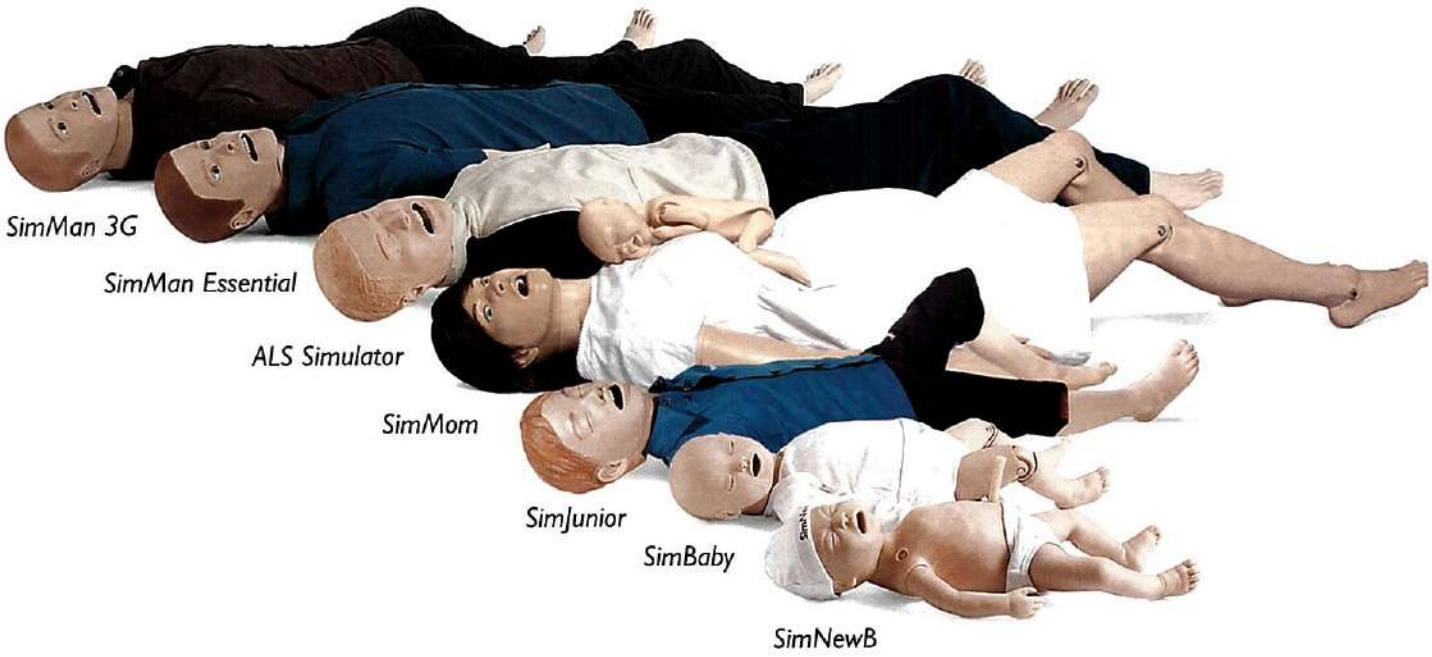
(*) Consulte condiciones y financiación. Sujeto a cambios sin previo aviso. Imágenes no contractuales. Ofertas sujetas a stock. Ventas y servicio técnico a una cuadra de la UBA de Medicina. Envíos dentro y fuera del país.

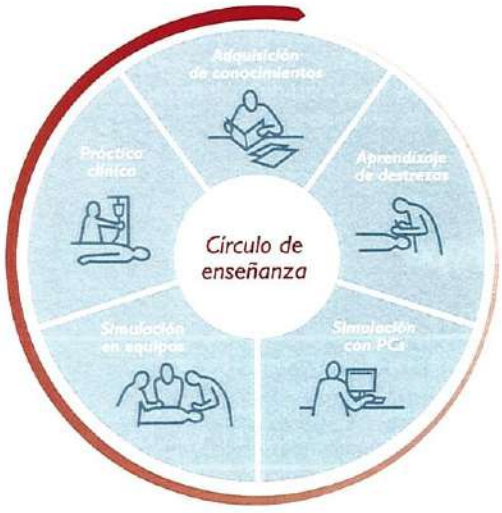
Fundada en 1983 / Industria argentina

WorldPoint® Latin America

Laerdal®
helping save lives

Línea completa de
Simuladores de Pacientes





La solución completa

Hay mucho más relacionado con la simulación que el simulador de paciente mismo. Por eso es que creamos una solución completa, prestándole atención a los *Escenarios* que querrán ejecutar y a los *Servicios Educativos y Técnicos* continuos que requerirán, de forma tal que usted obtenga el máximo rendimiento en sus programas de simulación ahora y por muchos años más.

- **Simuladores de pacientes** de Laerdal
- **Material para cursos** Laerdal
- **Servicios** Laerdal

Contáctenos para mayor información (011) 4808-0292 - venta@eworldpoint.com - www.laerdal.com

APROBADO FDA

LIPOMAX

Ácido Fenofíbrico 35/105 mg

INNOVACIÓN EN ÁCIDO FENOFÍBRICO

- Primer Ácido Fenofíbrico de liberación inmediata y máxima biodisponibilidad.
- Aprobado por FDA para su utilización en forma concomitante con estatinas.
- **LIPOMAX** reduce el riesgo cardiovascular del paciente con altos niveles de Triglicéridos y Colesterol total o Colesterol HDL disminuido.
- **LIPOMAX** previene las complicaciones micro y macrovasculares del paciente con Diabetes Mellitus Tipo 2. [1, 2, 3, 4]

Presentaciones:
Envases conteniendo 30 comprimidos

Referencias:
1. Keech AC et al. FIELD study investigator. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795people with type 2 diabetes mellitus (FIELD Study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1849-61
2. Keech AC et al. FIELD study investigator. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinophaty (FIELD Study): a randomized control trial. Lancet 2007;370:1687-97
3. ACCORD Study Group. Effects of medical therapies on retinophaty progression in type 2 diabetes. N Engl. J Med 2010;363:233-44
4. Burgess D, et al. Effects of fenofibrate on silent myocardial infarction, hospitalization for acute coronary syndromes and amputation in type 2 diabetes: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Circulation 2007;116:II_838 (abstract)

Información completa para prescribir:
Consultar el prospecto en www.bago.com.ar o comunicarse con Laboratorios Bagó S.A. Información de Productos, Departamento Médico 011 4344 2216

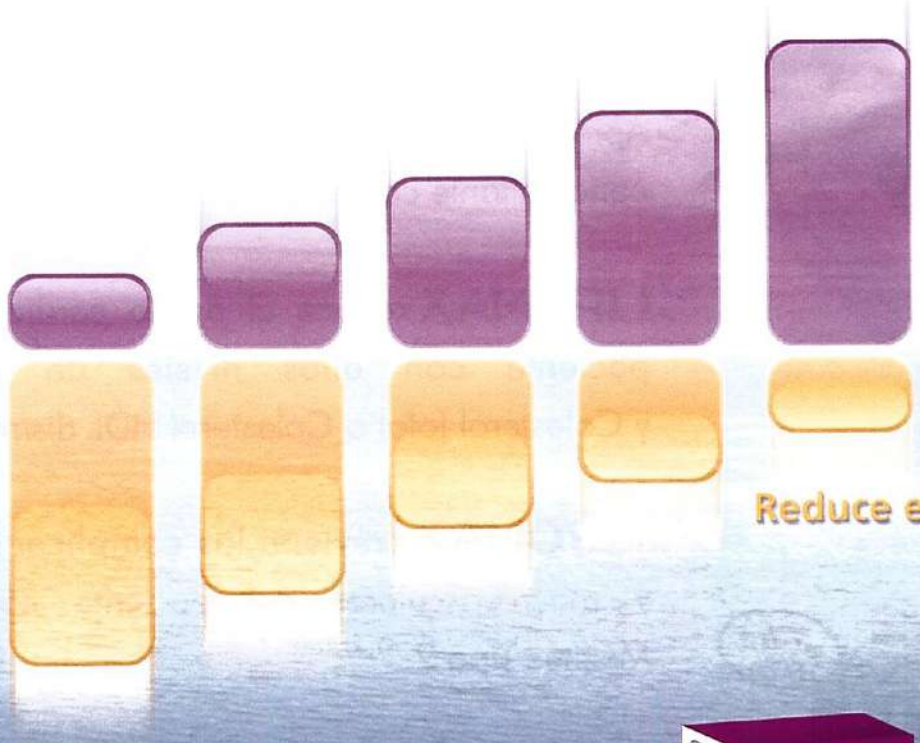
Bagó

Hipolixan 900

gemfibrozil

Acción comprobada para tratar hipertrigliceridemias y C-HDL bajo.

Aumenta el C-HDL



Reduce el RCV*

* RIESGO CARDIOVASCULAR

Presentación: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Bagó

Ética al servicio de la salud

www.bago.com.ar

ExpoMedical 2013

IIRa. feria internacional de productos, equipos y servicios para la salud

En conjunto con
12das JORNADAS DE
CAPACITACION HOSPITALARIA

25 AL 27 SEPTIEMBRE 2013

- 65 jornadas & seminarios
- 240 empresas expositoras
- 15.000 visitantes profesionales
- 12.000 m² de superficie

CENTRO COSTA SALGUERO - BUENOS AIRES

Media Partner:
Temas Hospitalarios
Guía Anuario ExpoMedical

Organiza
MERCOFERIAS S.R.L.

Tel./fax: (54-11) 4791-8001
Skype: expomedical
info@expomedical.com.ar

www.expomedical.com.ar

SIN SAL AGREGADA

QUESO Saint Paulin Light con PROBIÓTICOS* LGG®

Lactobacillus GG cuida tu salud
LGG® de Valio
exclusivo La Serenísima

Sólo el **11,1 mg** de Sodio x porción

50%** Menos Grasa
30%** Menos Calorías
(**) que el Saint Paulin tradicional.

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

LA SERENISIMA
la verdad láctea

Un nuevo abordaje en el tratamiento de la Diabetes tipo 2

Glucemix
Vildagliptin

Venta bajo receta
PRESENTACION: Vildagliptin. Comprimidos: 50 mg.
ACCION TERAPEUTICA: Hipoglucemiante oral
INDICACIONES: Como tratamiento dual por via oral en combinación con: metformina, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia; una sulfonilurea, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de recibir la dosis maxima tolerada de una sulfonilurea y para los que la metformina no es adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia; una tiazolidindiona, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia y para los que es adecuado el uso de una tiazolidindiona.
POSOLOGÍA: El tratamiento de la diabetes debe adaptarse a las necesidades del individuo. Cuando se utiliza en combinacion dual con metformina o una tiazolidindiona, la dosis diaria recomendada de vildagliptin es de 100 mg, repartida en dos dosis de 50 mg administradas por la mañana y por la noche. Cuando se utiliza en combinación dual con una sulfonilurea, la dosis recomendada de vildagliptin es de 50 mg una vez al dia administrada por la mañana. Con este tratamiento de combinación, la administración de 100 mg de vildagliptin una vez al dia no fue mas efectiva que la administración de 50 mg de vildagliptin una vez al dia. No se recomiendan dosis superiores a 100 mg. La seguridad y la eficacia de vildagliptin como tratamiento oral triple en combinación con metformina y una tiazolidindiona o con metformina y una sulfonilurea no han sido establecidas. Glucemix puede administrarse con o sin alimentos. Pacientes con insuficiencia hepática: Glucemix no debe ser administrado a pacientes con insuficiencia hepática ni a pacientes que, antes de iniciar el tratamiento, tengan elevaciones de ALT o AST >3 veces el límite superior normal. Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis de Glucemix en los pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina ≥50 mL/min). En los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis la dosis recomendada de Glucemix es 50 mg una vez al día. Pacientes de edad avanzada: No es necesario reajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. La experiencia en pacientes de 75 años de edad y mayores es limitada y esta población debe tratarse con precaución. Pacientes pediátricos. No se han estudiado los efectos de Glucemix en pacientes menores de 18 años; por consiguiente, no se recomienda la utilizacion de este medicamento en los pacientes pediátricos.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a vildagliptin o a cualquiera de los excipientes.
Precauciones y advertencias: No se debe utilizar Glucemix en los pacientes con diabetes de tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabetica. Glucemix no debe ser administrado a pacientes con insuficiencia hepatica ni a pacientes que, antes de iniciar el tratamiento, tengan elevaciones de ALT ó AST >3 veces el límite superior normal. Se deben efectuar pruebas de la funcion hepática antes de instaurar el tratamiento, así como cada tres meses durante el primer año de tratamiento y luego periódicamente. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Glucemix si la elevacion de AST o ALT es persistentemente igual o más de tres veces superior al límite superior de la normalidad (LSN). No se ha de reanudar el tratamiento tras la suspensión de Glucemix y la normalización de las pruebas de la funcion hepática. Contiene lactosa. Embarazo: Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Debido a la ausencia de datos en humanos, Glucemix no debe utilizarse durante el embarazo. Lactancia: No debe utilizarse. Interacciones: Vildagliptin tiene poca capacidad de interacción farmacológica. No se han observado interacciones clinicamente significativas con otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, metformina), amlodipina, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartan o warfarina cuando estos farmacos se coadministraron con vildagliptin.
Reacciones adversas: La mayoria de las reacciones adversas observadas en estudios clinicos fueron de naturaleza leve y transitoria y no exigieron la interrupción del tratamiento. Se observaron casos esporádicos de angioedema. Casos esporádicos de disfunción hepatica (incluida hepatitis). Combinado con metformina: Frecuentes: cefalea, temblor, mareos, náuseas; Poco frecuente: fatiga. Con sulfonilurea: Frecuentes: cefalea, temblor, mareos, astenia.; Poco frecuente: estreñimiento; Muy rara: nasofaringitis. Con tiazolidindiona: Frecuentes: aumento de peso, edema periférico; Poco frecuentes: cefalea, astenia. Experiencia post marketing: Rara: hepatitis (reversible al discontinuar la droga); Frecuencia desconocida: pancreatitis, urticaria.
ENVASES: 50 mg por 28 y 56 comprimidos.
Información completa para prescribir: consultar el prospecto (www.bago.com.ar) o comunicarse con Laboratorios Bagó S.A. - Información de Productos Departamento Médico (011) 4344-2216, infoproducto@bago.com.ar
Última revisión: 29/04/2011 -

Glucemix Met
Vildagliptin + Metformina

Comprimidos recubiertos
Venta Bajo Receta
Nota importante: Antes de prescribir este medicamento, sírvase leer por completo la información respectiva.
PRESENTACION: Asociación de vildagliptin y clorhidrato de metformina en dosis fijas. Comprimidos de 50 mg/850 mg y 50 mg/1000 mg.
ACCION TERAPEUTICA: Combinación de Hipoglucemiantes orales.
Indicaciones: Glucemix Met está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que no pueden conseguir un control suficiente de la glucemia con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia por via oral o que ya estan en tratamiento con la combinación de vildagliptin y metformina en comprimidos individuales.
POSOLOGIA: Adultos: Dependiendo de la dosis de metformina que esté tomando el paciente, el tratamiento con Glucemix Met puede iniciarse con dos comprimidos recubiertos diarios de 50 mg/850 mg o de 50 mg/1000 mg, uno por la mañana y otro por la noche. La dosis diaria recomendada es de 100 mg de vildagliptin más 2000 mg de clorhidrato de metformina.
Insuficiencia renal: Glucemix Met no debe utilizarse en pacientes con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min. Insuficiencia hepática: Glucemix Met no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos con aumento basal de los niveles enzimaticos (alaninoaminotranferasa (ALT) o aspartatoaminotranferasa (AST) >3 veces el límite superior normal. Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): Dado que metformina se excreta por via renal y que los pacientes de edad avanzada tienden a presentar una funcion renal disminuida, cuando estos pacientes estén en tratamiento con Glucemix Met debe monitorizarse regularmente su funcion renal. La administración de Glucemix Met no ha sido estudiada en pacientes mayores de 75 años. Por ello no se recomienda el uso de Glucemix Met en esta población.
Los pacientes en tratamiento con vildagliptin y metformina en comprimidos individuales pueden cambiarse al tratamiento con Glucemix Met manteniendo la misma dosis de cada componente.
No se recomiendan dosis superiores a 100 mg de vildagliptin.
No se dispone de experiencia clínica con vildagliptin y metformina en combinacion triple con otros fármacos antidiabéticos.
La administración de Glucemix Met con o justo después de las comidas puede reducir los síntomas gastrointestinales asociados a metformina.
CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes. Cetoacidosis diabética o pre-coma diabético. Fallo o insuficiencia renal, definida como un aclaramiento de creatinina <60 ml/min. Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como: deshidratacion, infeccion grave, shock, administracion intravascular de medios de contraste yodados. Enfermedad crónica o aguda que pueda causar hipoxia tisular, como: insuficiencia cardiaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock. Insuficiencia hepática. Intoxicacion alcoholica aguda, alcoholismo. Lactancia
Precauciones y advertencias: Riesgo de acidosis láctica; - vigilancia de la función renal; - cautela con el uso simultáneo de medicamentos que afectan la función renal o el destino del clorhidrato de metformina; - se debe suspender temporalmente el tratamiento en los pacientes que se someten a estudios radiologicos en los que se administran medios de contraste yodados por via intravascular; - se debe suspender el tratamiento en caso de hipoxemia; - se debe suspender temporalmente la administración del medicamento en los pacientes que se someten a intervenciones quirúrgicas; - se ha de evitar el consumo excesivo de alcohol; - no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática, incluidos aquellos cuyas cifras de ALT o AST antes del tratamiento sean más de tres veces mayores que el límite superior de la normalidad. Se han de practicar pruebas de la función hepática antes de instaurar el tratamiento, cada tres meses durante el primer año y periódicamente después. Se recomienda suspender el tratamiento con Glucemix Met si las cifras de AST o ALT continúan siendo tres veces mayores o más de tres veces mayores que el límite superior de la normalidad. No se debe reanudar el tratamiento con Glucemix Met una vez que este se ha suspendido y se han normalizado los resultados analíticos de la función hepática; - riesgo de disminución de la concentración plasmática de vitamina B12; - no debe utilizarse en pacientes con diabetes de tipo 1, ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética; - riesgo de hipoglucemia; - se puede suspender momentáneamente en caso de pérdida del control glucémico; - dado que la edad avanzada se asocia a una disminucion de la función renal, se debe ajustar cuidadosamente la dosis de Glucemix Met en los ancianos para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto suficiente sobre la glucemia, y se debe vigilar con regularidad la función renal; - no se recomienda su uso en los pacientes pediátricos. Embarazo: No debe utilizarse durante el embarazo. Lactancia: No debe utilizarse durante la lactancia. Interacciones: Interacciones con vildagliptin: poca capacidad de interacción con fármacos; ninguna interacción clinicamente significativa con otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, metformina), amlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina, cuando estos fármacos se coadministran con vildagliptin. Interacciones con clorhidrato de metformina: furosemida, nifedipino, sustancias catiónicas; sustancias que tienden a producir hiperglucemia, alcohol. Reacciones adversas: La mayoria de las reacciones adversas observadas en estudios clinicos fueron de naturaleza leve y transitoria y no exigieron la interrupción del tratamiento. Se observaron casos esporadicos de angioedema. Casos esporádicos de disfunción hepática (incluida hepatitis). Combinado con metformina: Frecuentes: cefalea, temblor, mareos, náuseas; Poco frecuente: fatiga. Experiencia post marketing: Rara: hepatitis (reversible al discontinuar la droga); Frecuencia desconocida: pancreatitis, urticaria.
ENVASES: 50 mg/850 mg por 30 y 60 comprimidos recubiertos
50 mg/1000 mg por 30 y 60 comprimidos recubiertos
Información completa para prescribir: consultar el prospecto (www.bago.com.ar) o comunicarse con Laboratorios Bagó S.A. - Información de Productos Departamento Médico (011) 4344-2216, infoproducto@bago.com.ar
Última revisión: 29/04/2011 -

09/2012

EN VADEMECUM pami 50%

Glucemix 50 mg: Envases x 28 y 56 cprs.
Glucemix Met 50/850 mg: Envases x 30 y 60 cpr recubiertos.
Glucemix Met 50/1000 mg: Envases por 30 y 60 cpr recubiertos.

Este producto se comercializa bajo licencia de Novartis Argentina S.A.
NOVARTIS

Bagó
Ética al servicio de la salud

Material para uso exclusivo del profesional médico. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público general.

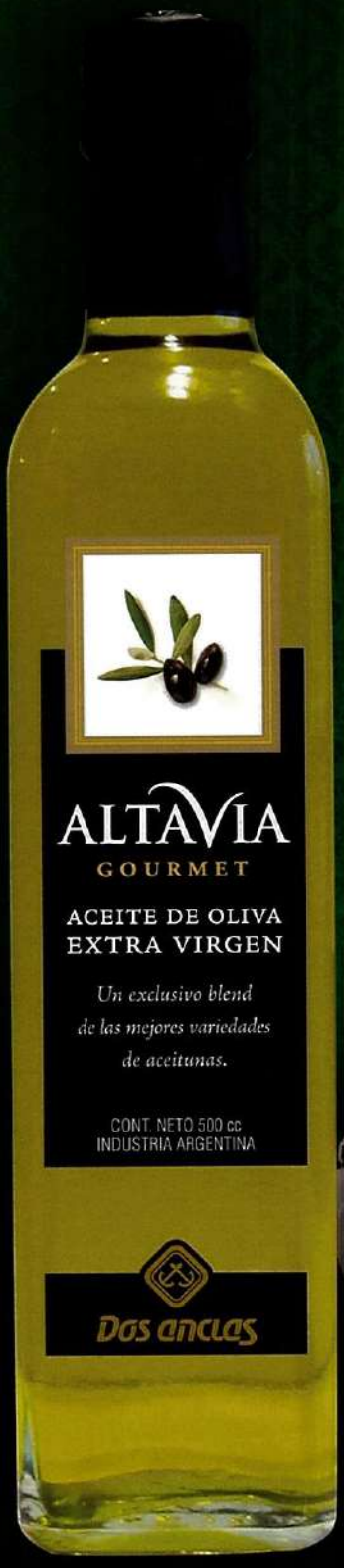
ALTAVIA

GOURMET

ACEITE DE OLIVA
EXTRA VIRGEN

Un exclusivo blend
de las mejores variedades
de aceitunas.

CERTIFICADO
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA
cardio



Dos anclas

WWW.DOSANCLAS.COM.AR

PAXON®

LOSARTAN

PAXON® D

LOSARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA

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

1 TOMA DIARIA

PAXON®

LOSARTAN 50mg

Envases calendario con 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.

PAXON® D

LOSARTAN 50mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

Envases calendario con 28 y 56 comprimidos recubiertos.

PAXON® 100

LOSARTAN 100mg

Envases calendario con 28 y 56 comprimidos recubiertos.

pami 80% INSSJP · IOMA · PAP Preserfar · Recetario Solidario

PAXON® D100 12,5

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

Envase calendario con 28 comprimidos recubiertos.

PAXON® D100 25

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25mg

Envase calendario con 28 comprimidos recubiertos.

pami 60% INSSJP · 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

100.000 Corazones

PARA UN CAMBIO SALUDABLE

6ta edición de la Campaña

Agradecemos a todos los que hicieron posible que, con mas de 600 actividades en todo el país, esta Campaña siga creciendo y cumpliendo su principal objetivo: concientizar a la población en mejorar su calidad de vida.

Envíe las actividades realizadas y sus fotos a:
procordis@fba.org.ar

Organizan:

FBA Fundacion Bioquimica Argentina

Federacion Argentina de Cardiologia

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

www.cienmilcorazones.org.ar

Cholestech LDX

Sistema Alere Cholestech LDX

Perfil lipídico completo, enzimas hepáticas y evaluación de riesgo coronario en solo 5 minutos

- Diseño compacto y portátil
- Impresora incluida
- Casettes multiparamétricos
- Solo una gota de sangre
- Colesterol total y HDL: certificación CRML*
- Precisión y exactitud comparable a los métodos tradicionales.

Casettes:

Perfil de lípidos . Glu

Colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol no-HDL, Triglicéridos, Glucosa y relación Col T/HDL

Presentación: caja de 10 cassettes

Alere™

BIOLINKER
www.biolinker.com.ar

Magister de Ultrasonido en Cardiología

DIRECTORES
Prof. Dr. Eduardo Escudero
Prof. Dr. Ricardo Ronderos
COORDINADOR:
Dr. Diómedes Corneli

Inscripción 2012 | Carrera de Grado Académico

Aprobada por la CONEAU con Categoría B / Resolución Nº 16/09 - Carrera Nº 3277/98

PROFESORES

Dr. Mario García, EEUU
Dr. Roberto Lang, EEUU
Dr. Jae K. Oh, EEUU
Dr. Natesa Pandian, EEUU
Dr. Sunil V. Mankad, EEUU
Dr. Ernesto Salcedo, EEUU
Dr. Isidre Vilacosta, España
Dr. Jorge Cachero, Argentina
Dr. Miguel Tibaldi, Argentina
Dr. Juan Carlos Plana, EEUU

Cursos Prácticos | Seminarios | Talleres de tesis
Metodología de Investigación | Bioestadística

- **Modalidad de Cursada**
  2 días por mes (Viernes y Sábado) y 2 semanas intensivas al año
- **Duración**
  2 años con presentación de tesis final
- **Fecha de inicio**
  Marzo de 2012
- **Exámen y entrevista personal**
  Diciembre de 2011

Facultad de Ciencias Médicas. Av. 60 y 120 La Plata. Departamento de Postgrado. Area Tecnológico Educativa. 1er P
Tel 0221 489 1265 | magistercardio@netverk.com.ar | www.med.unlp.edu.ar|http://magistereco.mdl2.com/

Universidad Nacional de La Plata

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
La Plata | Buenos Aires | Argentina

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La Revista de la Federación Argentina de Cardiología es la publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología. Tanto en su edición en papel como en Internet, publica artículos en español sobre cardiología y enfermedades cardiovasculares. Para la preparación de los artículos, la revista se ha adecuado a los requerimientos de *The International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) en su versión más reciente, disponible en www.icmje.org. La Revista publica en distintas secciones: artículos originales, artículos de revisión, editoriales, casos clínicos, imágenes en cardiología y cartas al Editor, además de foros y consensos originados en el propio ámbito institucional.

Edición electrónica

La edición electrónica de la **Revista de la Federación Argentina de Cardiología** publica el texto completo de la revista, en español e inglés en el sitio web de FAC: www.fac.org.ar/revista.

Envío de artículos

Todas las contribuciones originales serán evaluadas por revisores expertos designados por los Editores. El envío de un artículo a la **Revista de la Federación Argentina de Cardiología** implica que es original y que no ha sido previamente publicado ni está siendo evaluado para su publicación en otra revista. El hecho de que los trabajos hayan sido comunicados a Sociedades Científicas o publicados en forma de Resúmenes no es un obstáculo para su publicación. Los editoriales y artículos de revisión se publican por solicitud del Editor. Para su evaluación, los artículos serán enviados por correo electrónico a la dirección edifac@fac.org.ar
El trabajo deberá ser remitido en **archivos adjuntos separados** para cada uno de los siguientes ítems: **Generales.**
1. Nota de cesión de derechos. **2.** Página frontal. **Particulares de cada sección. 3.** RESÚMEN en castellano y en inglés. **4.** Texto del trabajo con bibliografía. **5.** Pie de figuras. **6.** Figuras (un archivo por cada figura, exclusivamente en formato JPG). **7.** Tablas (un archivo con todas las tablas). **Importante:** en todos los envíos, los archivos deberán ser para PC (no para MacIntosh) y, excepción hecha de las figuras, en formatos .DOC, .RTF (Word) o .SXW (OpenOffice).

Nota de cesión de derechos de publicación

Para que un trabajo pueda ser considerado para su publicación, se deberá enviar una nota por correo electrónico (digitalizada por *scanner*) y por correo postal, que incluirá el título del trabajo, la sección propuesta para su publicación en la Revista, la aseveración de que los contenidos no han sido previamente publicados, y la cesión de los derechos de publicación una vez que el artículo ha sido aceptado. Esta nota estará firmada por todos los autores. Las normas para la autoría se explican *in extenso* en www.icmje.org. Los trabajos admitidos para publicación quedan en propiedad de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología y su reproducción, total o parcial, deberá ser convenientemente autorizada por el Editor.

Página frontal

En este página deberá consignarse:
1. El título del trabajo, sin incluir abreviaturas, y un título abreviado del trabajo que habitualmente no deberá exceder los 80 carácteres.
2. La nómina de autores, incluyendo el primer nombre, las iniciales de los siguientes, y el apellido completo de cada uno.
3. El título o grado académico y/o funciones asistenciales de cada autor.
4. El nombre del hospital o institución donde se realizó el trabajo.
5. El nombre, la dirección postal y el correo electrónico del autor responsable a quien dirigir la correspondencia.
6. Los autores deberán consignar si existe o no conflicto de intereses.
7. Especificar el número total de palabras del RESÚMEN y del texto del trabajo.
8. Esta página no debe ser numerada.

Conflicto de intereses

Cuando entre los autores de un artículo y cualquier entidad, pública o privada, pudiera derivarse algún potencial conflicto de intereses, esta circunstancia deberá ser comunicada al Editor.

Ética

Los trabajos que se envían a la **Revista de la Federación Argentina de Cardiología** para su evaluación deben ser realizados respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, revisada recientemente; www.wma.net/e/policy) y con animales de laboratorio (Sociedad Americana de Fisiología). Los autores de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (en www.icmje.org).

Secciones e instrucciones generales

La Revista publica artículos originales, artículos de revisión, editoriales, casos clínicos, imágenes en cardiología y cartas al Editor, además de foros y consensos originados en el propio ámbito institucional. Los trabajos se prepararán en formatos .DOC, .RTF (Word) o .SXW (OpenOffice), en papel tamaño A4, con márgenes de 25 mm como mínimo, a doble espacio, en letra tipo Times New Roman o Arial, cuerpo 12. Las páginas serán numeradas abajo y a la derecha, de manera consecutiva, excluyendo la página frontal. Las drogas serán mencionadas por su nombre genérico. Las unidades de peso y medida serán las correspondientes al sistema métrico decimal, en abreviaturas convencionales. Las abreviaturas serán consignadas por primera vez inmediatamente después de la primera aparición de la palabra en el texto.

1. ARTÍCULOS ORIGINALES

Son reportes científicos de los resultados de investigaciones originales, clínicas o básicas, en enfermedades cardiovasculares. El texto debe limitarse a un máximo de 5.000 palabras, excluyendo la página frontal, las referencias bibliográficas, los pies de figuras, las figuras y las tablas. El texto puede ser acompañado con tablas y figuras, y con hasta 100 referencias bibliográficas. Debe ser acompañado con un RESÚMEN estructurado de 250 palabras, con 3 a 5 palabras clave. El artículo seguirá el siguiente orden: **a.** página frontal; **b.** RESÚMEN estructurado en castellano y en inglés, con entre 3 y 5 palabras clave; c. texto con bibliografía; **d.** pies de figuras (opcional); **e.** figuras (opcional); **f.** tablas (opcional).

Resúmen estructurado en castellano e inglés

Cada trabajo se enviará acompañado por un RESÚMEN de hasta 250 palabras, en castellano y en inglés, que incluirá el título del trabajo. Este RESÚMEN consignará, sin utilizar abreviaturas ni referencias bibliográficas, los objetivos del estudio o investigación, material y métodos, resultados y conclusiones. Ambos resúmenes incluirán entre 3 y 5 palabras clave.

Texto del trabajo con bibliografía

Cada una de las secciones que integran el artículo se iniciarán en página aparte. El trabajo deberá ser estructurado en las siguientes secciones: **1.** introducción; **2.** material y método; **3.** resultados; **4.** discusión; **5.** conclusiones; **6.** reconocimientos); **7.** referencias bibliográficas.

1. **Introducción**. Explica brevemente los fundamentos y objetivos del trabajo.
2. **Material y método**. Describe las características de los procedimientos empleados en el trabajo, el análisis estadístico y la aprobación del Comité de Etica correspondiente.
3. **Resultados**. Deben presentarse en el texto en secuencia lógica, sin repetir la información proporcionada por tablas y figuras.
4. **Discusión**. Expone los resultados en relación con las hipótesis del trabajo y con la bibliografía especializada.
5. **Conclusiones**. Menciona los principales hallazgos y la información nueva aportada por el estudio.
6. **Reconocimientos**. Incluye agradecimiento o mención de los colaboradores que, sin ser autores, realizaron una genuina contribución al trabajo ya sea con asistencia técnica, apoyo logístico o ayuda financiera.
7. **Bibliografía**. Se citará en secuencia numérica consecutiva, según su orden de aparición en el texto. Para la referencia de revistas médicas se utilizarán las abreviaturas que aparecen en el *Index Medicus: List of Journals Indexed*, que se encuentra disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch_help.html#Journalists. No se incluirán en las citas bibliográficas comunicaciones personales, manuscritos o cualquier otro dato no publicado. Todos ellos, sin embargo, pueden ser incluidos, entre paréntesis, en el texto. Si se citan *abstracts*, se los debe identificar con (abstract) colocado después del título del trabajo.

Referencia de revistas médicas

Se escribirá, en primer término, el apellido y las iniciales de los nombres de los autores (sin puntos entre ellas); cuando estos fueran más de tres se mencionarán sólo los tres primeros, añadiendo la partícula latina "et al". Luego el título del trabajo. Luego de punto seguido, el nombre de la publicación/revista, según abreviatura del *Index Medicus*, y el año de publicación. Luego de punto y coma, el número de volumen, dos puntos y la página inicial y final del trabajo citado, separadas por un guión. *Por ejemplo*: *Priori* SG, Barhanin J, Hauer RN, Haverkamp W, Hongsma HJ, Kleber AT et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management (Parts I and II). Circulation 1999; 99: 518-528.

Referencia de un capítulo de libro

Se citarán: autores del capítulo, título del capítulo, autores del libro, título del libro, edición, ciudad, editorial, año y páginas del capítulo. *Por ejemplo*: Rennke HG, Anderson S, Brenner BM: The progression of renal disease: Structural and functional correlations. *En*: Tisher CC, Brenner BM (eds): Renal pathology with clinical and functional correlations (2nd ed). Philadelphia, JP Lippincott Co 1994; pp 116-142.

Referencia de un libro

Se debe escribir: autores, título, edición, ciudad, editorial, año y páginas. *Por ejemplo*: Tisher CC, Brenner BM: Renal pathology with clinical and functional correlations (2nd ed). Philadelphia, JP Lippincott Co 1994; pp 116-142.

Referencia de un artículo de revista en formato electrónico

Debe escribirse, *por ejemplo*: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [revista electrónica] 1995; 1 (1) [consultado 05-06-1996]. Disponible en: http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm

Pies de figuras

Se incluirán en hoja aparte. Al final se identificarán las abreviaturas empleadas, por orden alfabético. Las figuras no incluirán datos que permitan conocer la procedencia del trabajo o la identidad del paciente. Las fotografías de personas deben ser realizadas de manera que no sean identificables; caso contrario se adjuntará el consentimiento de su uso por parte de la persona fotografiada.

Figuras

Las figuras correspondientes a gráficos y dibujos serán enviadas exclusivamente en formato .JPG, utilizando el color negro para líneas y texto, con una resolución no inferior a 300 dpi. El tamaño de las figuras no debe superar las dimensiones de 20,3 por 25,4 centímetros, aunque se prefiere el tamaño estándar de 12,7 por 17,8 centímetros. Las figuras deben ser numeradas consecutivamente, con números arábigos, de acuerdo con su orden de aparición en el texto. Cada figura será enviada en archivo adjunto y separado, colocando el número de figura correspondiente en el nombre del archivo. Las letras, símbolos y demás caracteres deben ser de tamaño suficiente para una clara identificación. Los detalles especiales se señalarán con flechas, utilizando para esto y para cualquier otro tipo de símbolo el trazado de máximo contraste respecto de la figura.

Tablas

Las tablas serán numeradas con números arábigos de acuerdo con su orden de aparición en el texto. Cada tabla incluirá un breve título en su parte superior. Las tablas deben ser comprensibles por sí mismas, sin necesidad de acudir al texto, y no excederán el tamaño de una página de la Revista. Las abreviaturas utilizadas deben ser identificadas al pie de cada tabla. Para confeccionar las tablas se las deberá insertar y seguir los pasos indicados por el procesador de texto en uso.

Imágenes en color, videos, audios, programas

(*software*). Los artículos de la Revista pueden incluir imágenes en color, videos, audio y programas informáticos (*software*), los cuales serán publicados en la versión electrónica en www.fac.org.ar/revista (en direcciones que serán explicitadas en la versión en papel).

1. **Imágenes en color**. **a.** Exclusivamente en formato JPG (no incluirlas en un archivo de texto). **b.** La resolución debe ser de hasta 300 dpi y no menor de 150 dpi. **c.** El tamaño debe ser de hasta 800 por 600 pixels. **d.** Se enviará un archivo por cada figura.
2. **Video**. Hay tres posibilidades. **a.** Formatos .AVI, .MPG, MPEG, .WMV. **b.** Formato .GIF animado, como opción para archivos grandes. **c.** Archivos de Flash, exclusivamente en formato .FLA. En todos los casos, cada archivo debe tener un tamaño máximo de 10 MB; si son mayores, subdividirlos.
3. **Audio**. **a.** Los formatos deben ser WAV, .MP3 o .WMA. **b.** El sonido debe ser monoaural (no estéreo).
4. **Programas informáticos** (*software*). **a.** Los archivos deben ser enviados compactados en formatos .RAR o .ZIP. **b.** Deben ser acompañados por instrucciones claras y completas acerca de la instalación y ejecución.
5. En todos los casos, si el archivo o la suma de los archivos resultantes fuera mayor de 5 MB, enviar el material en un CD o DVD, por correo convencional certificado a CETIFAC, Courreges 40, 3100 Paraná, Entre Ríos, Argentina.
6. En caso de dudas o incovenientes, consultar a CETIFAC cetifac@fac.org.ar

2. EDITORIALES

Se publicaran ***sólo previa solicitud*** por parte de los Editores. Se adecuarán a las normas de publicación y sus características quedan a criterio de los Editores de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología. Proporcionarán en general comentarios y análisis concerniente a un artículo original de investigación publicado en el mismo número de la revista.

3. ARTÍCULOS DE OPINIÓN

Los artículos de opinión de expertos referentes, tanto nacionales como internacionales, en temas de su especialidad, se publicaran ***sólo previa solicitud*** por parte de los Editores. Las características de los mismos se adecuarán a las normas de publicación de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología

4. ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Los artículos de revisión y actualización se publicarán previa solicitud por parte de los Editores a expertos nacionales e internacionales, referentes en temas de su especialidad. En determinadas ocasiones podrán someterse a consideración los artículos no solicitados que se remitan a la Revista de la Federación Argentina de Cardiología, en la medida en que los editores consideren su publicación de especial interés y relevancia. Las revisiones deberán incluir: **a.** página frontal; **b.** RESÚMEN no estructurado en español e inglés (menos de 250 palabras), con 3-5 palabras clave; **c.** texto de la revisión con bibliografía; **d.** pies de figuras (opcional), figuras (opcional) y tablas (opcional). La bibliografía, pies de figuras, figuras y tablas deberán adecuarse a las normas ya descriptas para los artículos originales. Los artículos correspondientes a esta sección pueden incluir un máximo de cuatro (4) autores.

5. CASOS CLINICOS

Se aceptará la comunicación de casos clínicos cuando se consideren de real interés en relación con el aporte científico que representen. En esta sección se podrán consignar hasta cuatro (4) autores. El caso clínico incluirá: **a.** página frontal; **b.** RESÚMEN no estructurado en español e inglés (menos de 200 palabras), con 3-5 palabras clave; **c.** texto del caso, que incluirá: introducción, presentación del caso clínico, discusión y bibliografía; **d.** pies de figuras (opcional), figuras (opcional) y tablas (opcional). El texto

debe limitarse a 2.500 palabras, excluyendo la página frontal, las referencias bibliográficas, los pies de figuras y las tablas. Se sugiere incluir un máximo de tres figuras y tres tablas. Se sugiere incluir un máximo de 15 citas bibliográficas. Los pies de figuras, figuras y tablas deberán adecuarse a las normas ya descriptas para los artículos originales.

6. IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

Los trabajos correspondientes a esta sección pueden tener un máximo de hasta tres (3) autores. Pueden corresponder a radiografías, electrocardiogramas, ecografías, angiografías, tomografías computadas, resonancia nuclear magnética, microscopia óptica o electrónica, etcétera. Dichas imágenes deben ser ilustrativas o relevantes desde el punto de vista diagnóstico o clínico, e irán acompañadas de un texto explicativo con la información de la mayor relevancia; se sugiere que el mismo no exceda las 300 palabras. El texto debe ser acompañado por tres a cinco citas bibliográficas y no incluirá pies de figuras. Las imágenes deberán permitir una reproducción adecuada e incluir flechas indicadoras en caso necesario. Todos los símbolos contenidos en las imágenes se explicarán adecuadamente en el texto. Las imágenes en cardiología deberán incluir: **a.** página frontal; **b.** texto explicativo; **c.** figuras (hasta un máximo de tres). La bibliografía y las figuras deberán adecuarse a las normas ya descriptas para los artículos originales.

7. COMUNICACIONES BREVES

Se considerarán comunicaciones breves los reportes de casos múltiples sobre una misma patología y las investigaciones originales que por su tamaño o volumen de información, a juicio del Comité Editorial no reúnan las condiciones para ser publicadas en la sección de Artículos Originales. En todos los casos deberán ser sometidos a una evaluación editorial para ser aceptados por la Revista. En esta sección podrán consignarse hasta 3 autores. Los artículos de esta sección deberán presentar: **a.** página frontal; **b.** RESÚMEN no estructurado en español e inglés (menos de 200 palabras), con 3-5 palabras clave; **c.** texto que incluirá: introducción; presentación de los casos clínicos, o resultados, discusión y bibliografía; **d.** figuras (opcional), pies de figuras (opcional) y tablas (opcional). El texto debe limitarse a 2.500 palabras, excluyendo la página frontal, las referencias bibliográficas, los pies de figuras y las tablas. Se sugiere incluir un máximo de 10 citas bibliográficas. Una comunicación breve podrá tener un máximo de 4 figuras y/o tablas. La bibliografía, figuras, pie de figuras y tablas deberán adecuarse a las normas ya descriptas para los artículos originales.

8. CARTAS AL EDITOR

Estarán referidas a artículos originales de investigación publicados en la Revista de la Federación Argentina de Cardiología, y eventualmente a temas de interés general para la salud pública y para la comunidad cardiológica. Tendrán una extensión máxima de 1.000 palabras, no incluirán figuras ni tablas, y tendrán un máximo de 5 referencias bibliográficas.

9. OTROS ARTÍCULOS

En esta sección se incluirán ECG destacados, Intervencionismo en Latinoamérica, Registros, semblanzas, herramientas de docencia para la certificación y recertificación, libros recibidos con la presentación de su ficha técnica, comentarios bibliográficos, recordatorios.

EVALUACIÓN Y ACEPTACIÓN DE ARTÍCULOS

Toda contribución original remitida A La Revista de la Federación Argentina de Cardiología es evaluada por los Editores de la Revista. Si el manuscrito es de interés, se somete al mismo a un arbitraje a cargo de 2 revisores expertos en el tema, y de ser necesario a un tercero, designados por los Editores. El artículo se envía a los árbitros sin el nombre de los autores ni del centro de procedencia. Luego de su revisión se notifica al autor responsable la decisión de los árbitros (preservando su identidad) sobre la aceptación (con o sin correcciones y cambios) o el rechazo del manuscrito. Si el artículo necesitara cambios, el comentario anónimo de los árbitros será enviado al autor responsable para la corrección de los autores.

Los Editores de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología se reservan el derecho de introducir los cambios editoriales necesarios exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación, con conocimiento de los autores.

GADOLIP®

ÁCIDO FENOFÍBRICO 45 Y 135 MG

BALANCE DEL PERFIL LIPÍDICO

INNOVACIÓN TECNOLÓGICA CON EVOLUCIÓN TERAPÉUTICA

- Primer Ácido Fenofíbrico con mini comprimidos de liberación prolongada
- Administración concomitante con estatinas
- Una toma diaria
- Nueva formulación con óptima seguridad y tolerabilidad (en monoterapia o en combinación)[1]

FDA

ÚNICO FIBRATO APROBADO PARA UTILIZAR EN COMBINACIÓN CON ESTATINAS

PRESENTACIONES:
Envases por 30 cápsulas con mini comprimidos de liberación prolongada.

pami 60%

RECETARIO SOLIDARIO

INDICADO EN:
- Hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta.
- Tratamiento concomitante con estatinas para el manejo de la dislipidemia mixta.
- Tratamiento de la Hipertrigliceridemia severa.

1. 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.

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO
Compromiso Argentino

GADOR EN CARDIOLOGÍA

Gador
Al Cuidado de la Vida

http://www.gador.com.ar

Para poder superar las metas Ud. requiere

Potencia Hipolipemiante

SINLIP®

ROSUVASTATINA 5 / 10 / 20 mg

- **La estatina más potente.**[1]
- **Mayor número de pacientes logran alcanzar las metas de LDL-C <100 mg/dl según NCEP ATP III con Rosuvastatina.**[2]
- **Indicado en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.***
- **Reducción demostrada de la placa aterosclerótica.**[3]
- **Perfil de tolerabilidad y seguridad comparable al resto de las estatinas.**[4]

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

pami 50% INSSJP | IOMA | PAP Preserfar | RECETARIO SOLIDARIO

1. Efthimiadis A; Rosuvastatin and cardiovascular disease: did the strongest statin hold the initial promises? Angiology 2008 Apr-May;59(2 Suppl):62S-4S. 2. Insull W Jr 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. 3. Nissen SE y col; Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial; JAMA 2006 Apr 5;295(13):1556-65. 4. Schuster H y col; Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study; Am Heart J 2004 Apr;147(4):705-13.
* Ver información de prospecto.

SINLIP 5 - 10 – 20. GADOR. Industria Argentina. Venta Bajo Receta. Composición: cada comprimido contiene rosuvastatina 5, 10 y 20 mg respectivamente y excipientes. Acción Terapéutica: hipolipemiante. Indicaciones: hiperlipidemia y dislipidemia mixta, pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe), hipertrigliceridemia, disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III), hipercolesterolemia familiar homocigótica, retraso de la progresión de la aterosclerosis, prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Posología: el rango posológico de SINLIP® es de 5 a 40 mg por vía oral una vez al día. La dosis habitual inicial es de 10-20 mg. SINLIP® puede administrarse en una sola toma en cualquier momento del día, junto o alejado de las comidas. La dosis de 40 mg de SINLIP® deberá emplearse únicamente en aquellos pacientes que no hayan alcanzado el nivel de C-LDL deseado con la dosis de 20 mg. Contraindicaciones: SINLIP® se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente del producto; enfermedad hepática activa o con aumentos persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas. Embarazo y Lactancia: dado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente las de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, pueden causar daño fetal si se la administra a una mujer embarazada. La seguridad de la rosuvastatina durante la lactancia no ha sido establecida. Presentaciones: envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos. Para mayor información ver prospecto del producto o remitirse a www.gador.com.ar.

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO
Compromiso Argentino

GADOR EN CARDIOLOGÍA

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