ISSN 0326-046X

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

VOLUMEN 37 - Nº 1 ENERO-MARZO 2008

SOCIEDADES FEDERADAS

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

DELEGACIONES

CAÑADA DE GOMEZ
CASILDA
CENTRO SUR DE CORRIENTES
CONCORDIA
GOYA
GUALEGUAYCHU
NORESTE DE CORDOBA
ROQUE SAENZ PEÑA
SURESTE DE CORDOBA
TARTAGAL
VILLA MARIA

EDITORIALES

La coronariografía por tomografía multicorte. ¿Quién debe estar detrás de la consola? *Enrique Gurfinkel*

ARTICULOS DE REVISION

Profilaxis del tromboembolismo venoso. Viejos aspectos y nuevos dilemas. *Ramón Nicasio Herrera*

Tratamiento de la enfermedad cardiovascular trombótica. Replanteo del riesgo-beneficio. *Raúl Altman, Oscar Vidal*

La ardua comprensión de la definición de infarto del miocardio. *Enrique Gurfinkel*

ARTICULOS ORIGINALES

Control de calidad en prevención del tromboembolismo venoso y sobre las estrategias para corregir las omisiones (PRETEV). *Carlos A. Becker, Carlos A. Carlessi, Alejandra Fradegrada*

Oxido nítrico y remodelamiento de arterias mamarias de *bypass* coronario. Impacto de la hipertensión arterial. *Claudio Joo Turoni, Rodrigo Marañón, Juan Muntaner, Víctor Proto, María Peral de Bruno*

Tratamiento con alteplasa en infarto cerebral en la Unidad de *Stroke* (Registro TAICUS). *Pablo Clementti, Benjamín Wajser, Carlos Szulman, Luis Olleta, Laura Vidal, Mariela Velásquez, Stella Castañeda, Marcelo Mallagray, Juan Muntaner, Andrea Piredda*

La presencia de "muesca" en las extrasístoles ventriculares. ¿Un nuevo marcador de riesgo de muerte arrítmica? *Jorge J. Garguichevich, Alfredo D. Melchor, Laura S. Sanziani*

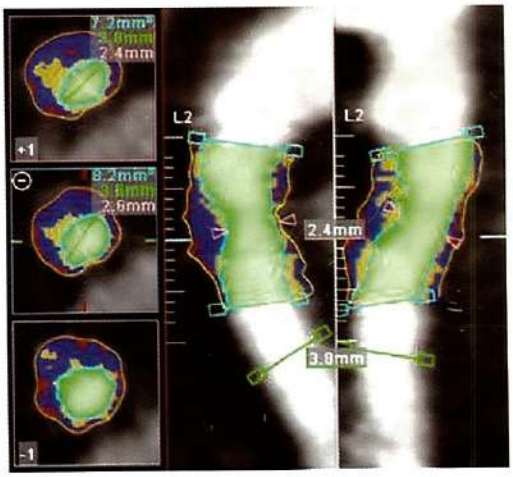
CASOS CLINICOS

Falsa taquicardia supraventricular. *Graciela M. M. Pellegrino, Daniel F. Ortega, Luis D. Barja, Luis Mari, Antonio J. Pasca*

Patrón electrocardiográfico tipo Brugada luego de la administración oral de propafenona para el tratamiento de paroxismos de fibrilación auricular. *Marcelo E. Lanzotti, Silvano Diangelo, Jorge A. Salerno-Uriarte, Raffaella Marazzi, Roberto De Ponti, Norberto Citta, Roberto Lanzotti, Horacio Locatelli, Daniel Piskorz, Marcelo Mariño, Alejandro Meiriño, Mariela Macagno*

Seudoaneurisma como complicación tardía de cirugía de Blalock-Taussig. *Alberto Robredo*

Detección y caracterización de una placa vulnerable con tomografía multicorte de 64 detectores. Análisis submilimétrico. *Mariano C. Rubio, Claudio Sueldo Pereyra, Carlos R. Rubio*



Ver explicación de esta figura en la página 74

EXCLUSIVO ONLINE

Consenso sobre tromboembolismo venoso. Grupo de trabajo para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. *Coordinador: Carlos A. Becker*

HTA y riesgo cardiometabólico. *Coordinador: Mario Bendersky*

IMAGENES EN CARDIOLOGIA

Comunicación interventricular postinfarto. Utilidad de la ecocardiografía 3D. *Guillermo Vaccarino, Ricardo Ronderos, Marcelo Trivi, Santiago Florit, Daniel O. Navia*

Puente miocárdico: ¿inocuo o dañino? *Analía Pollice, Alejandro Meiriño, Haydée Stroppi, Gerardo Zapata*

IN MEMORIAM

Semblanza del Dr. Carlos Bertolasi (1932-2008), Maestro de la Cardiología. *Adolfo Poliche*

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

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

Descubriendo al paciente más allá de sus valores



MODIFICAR LOS VALORES DE LDL-C Y HDL-C ES REDUCIR EL RIESGO CARDIOVASCULAR

LDL-C

1% de descenso en el LDL-C reduce el riesgo CV en

1%

HDL-C

1% de incremento en HDL-C está asociado con una reducción del riesgo CV del

3%

AstraZeneca

APROBADO POR FDA Y UE

CRESTOR® rosuvastatina

Eficacia superior en el aumento del HDL-C y en la reducción del LDL-C

SIN NECESIDAD DE ASOCIACION

Para mayor información comunicarse con Departamento Médico:
ASTRAZENECA Argerich 536 - (B1706EQL) Haedo - Teléfono: 4650-4071/78 o 0800-333-1247. Director Técnico: Farmacéutico Eduardo Frydman
Certificado aprobado por el ministerio de salud Nº 50830

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Volumen 37 Nº 1
Enero-Marzo 2007

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA (FAC)

MESA DIRECTIVA 2008

Presidente
LUIS GUZMAN

Vicepresidente 1º
HECTOR LUCIARDI

Vicepresidente 2º
DOMINGO POZZER

Secretario
GUILLERMO MOISES AZIZE

Prosecretario
JUAN MUNTANER

Tesorero
MIGUEL ANGEL CHIAPPE

Protesorero
SERGIO CHAIN

Vocal 1º
CARLOS VOLONTE

Vocales
EDUARDO CONCI
HORACIO SISMONDI
RODOLFO SARJANOVICH
GRACIELA SCARO

SECRETARIAS

Comités Científicos
SONIA COSTANTINI

Docencia
CARLOS BECKER

Etica
DANIEL PERONI

Eventos Científicos
JOSE SALA

Informática Médica
ARMANDO PACHER

Asuntos Institucionales
SERGIO HAUAD

Planeamiento y Capacitación en Gestión
RICARDO LOPEZ SANTI

COMITES DE SUBESPECIALIDADES (Presidentes)

Arritmias
JOSE LUIS VELARDE (Córdoba)

Bioingeniería
ERIC LACIAR (San Juan)

Cardiología Aeroespacial
VICENTE CIANCIO (Bs. Aires)

Cardiología del Ejercicio
ROQUE GONZALEZ (Tucumán)

Cardiología Intervencionista
JORGE IRAVEDRA (Bs. Aires)

Cardiología Nuclear
VICTOR ARJA (Córdoba)

Cardiología Pediátrica
HECTOR TRUNGELLITTI (Sgo. del Estero)

Cardiopatía Isquémica
STELLA MARIS MACIN (Corrientes)

Ciencias Básicas
ELENA LASCANO (Bs. Aires)

Cirugía y Recuperación Cardiovascular
NESTOR BUSTAMANTE (Córdoba)

Ecocardiografía
MIGUEL TIBALDI (Córdoba)

Emergencia Cardiovascular
LILIANA ROCAMORA (Bs. Aires)

Enfermedad de Chagas
OSCAR DANIEL MORDINI (Córdoba)

Enfermedad Vascular Periférica
ALEJANDRO GONZALEZ ESTEVENEZ (Mendoza)

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

Epidemiología y Prevención
EDUARDO BIASIN (Buenos Aires)

Hipertensión Arterial
CARLOS SECOTARO (Mendoza)

Insuficiencia Cardíaca
ROBERTO COLQUE (Córdoba)

Miocardiopatías
LILIANA GASTALDI (Santa Fe)

Stroke
DANIEL FERNANDEZ (Bs. Aires)

Técnicos
JOSE ZUPPONE (Córdoba)

Enfermería
PATRICIA PEREZ (Córdoba)

SINLIP®

ROSUVASTATINA 5 / 10 / 20 mg



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

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



SINLIP®

ROSUVASTATINA 5 / 10 / 20 mg

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

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



GADOR EN CARDIOLOGÍA

pap

VALE + SALUD

RECETARIO SOLIDARIO

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

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Volumen 37 Nº 1
Enero-Marzo 2008

AUTORIDADES DE LA REVISTA

Editor Jefe
LUIS GUZMAN

Editor Asociado a Cargo
HECTOR LUCIARDI

Editores Consultores
GIANNI TOGNONI, JUAN BADIMON

COMITE EDITORIAL NACIONAL

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

COMITE EDITORIAL INTERNACIONAL

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

Propiedad Intelectual Nº 157282
Dirección Postal: Independencia 387, 5000 Córdoba, Argentina
Gerencia Editorial: Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Telefax (011) 4866-5910 y (011) 4862 0935
e-mails: **Editorial FAC**: edifac@fac.org.ar - **Editor de la Revista**: hectorlucas@arnet.com.ar - **Internet**: http://www.fac.org.ar
Producción gráfica y editorial: Eduardo Stilman y Beatriz Favieri: eduardostilman@gmail.com
Sede de la FAC: Bulnes 1004. (1176) Buenos Aires - Tel. 54-11-48665910 / 54-11-48620935 - e-mail: mesadirectiva@fac.org.ar
Tirada de esta edición: 5.000 ejemplares
Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista

ECODOPPLER COLOR MINDRAY

MINDRAY™

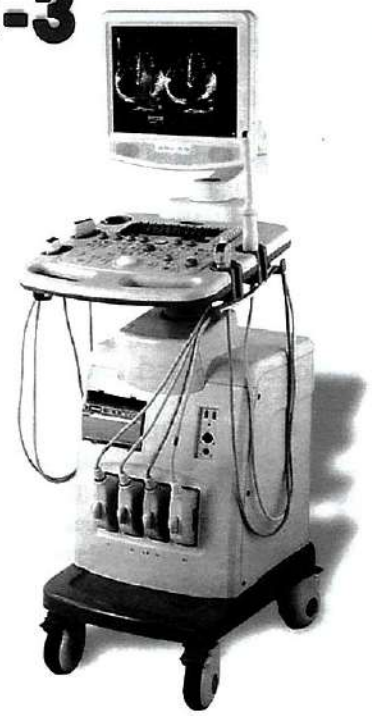
DC-6



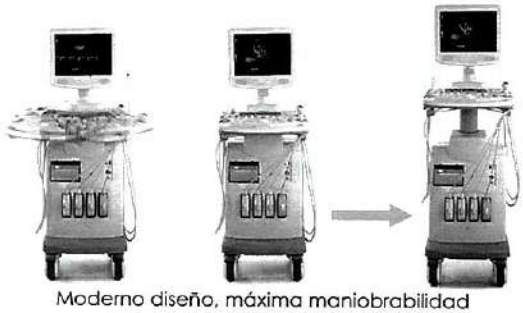
- Transductores multifrecuencia: Phase Array, Lineal, Convexo y Endocavitario.
- Modos: Doppler Color, Power, Power direccional, Continuo, Pulsado y de Alta repetición, M anatómico.
- 3 puertos activos para transductores.
- Segunda armónica e Imagen trapezoidal.
- CD, USB y disco de 80 Gb.



DC-3



- Monitor PANTALLA PLANA de 15".
- Transductores multifrecuencia: Phase Array, Lineal, Convexo y Endocavitario.
- Modos: Doppler Color, Power, Power direccional, Continuo, Pulsado y de Alta repetición, M anatómico.
- 3 puertos activos para transductores.
- Segunda armónica e Imagen trapezoidal.
- Imagen Panorámica y 3D (opc).
- CD, USB y disco de 80 Gb

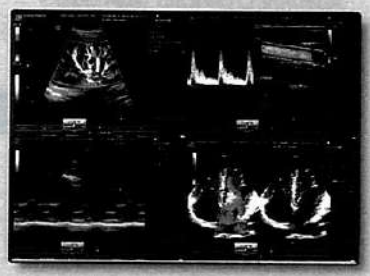


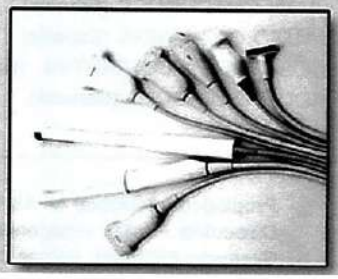
Moderno diseño, máxima maniobrabilidad y fácil transporte.

M-5



- Monitor PANTALLA PLANA de 15".
- Transductores multifrecuencia: Phase Array, Lineal, Convexo y Endocavitario.
- Modos: Doppler Color, Power, Power direccional, Continuo, Pulsado y de Alta repetición, M anatómico.
- Segunda armónica e Imagen trapezoidal.
- Imagen Panorámica y 3D (opc).
- Peso: 6 Kg
- USB y disco de 80 Gb.
- Batería interna recargable.







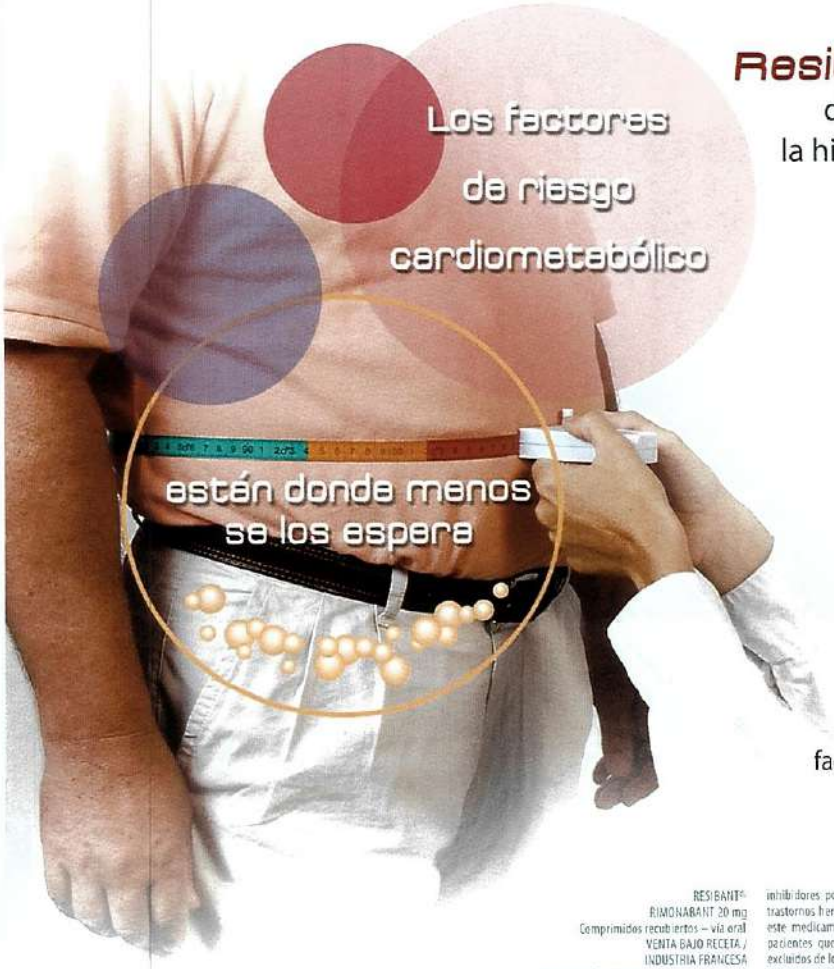
"15 años trabajando juntos"

DIGIMED

Casa Matriz: Giribone 1002 (C1427CAN) - Capital (011)4555-3322 Fax: (011)4551-8377
Of. Córdoba: Ing. Pablo Hachuel - Cel.: (0351) 15-601-2035 Fax: (0351-) 460-3330 phachuel@digimed.com.ar
Of. Rosario: Ing. Víctor Hugo Codazzi - Cel.: (0341) 15-587-5880 Fax: (0341) 437-6227 hcodazzi@digimed.com.ar
www.digimed.com.ar **ventas@digimed.com.ar**

Resibant®

Rimonabant



Resibant® es el primer antagonista selectivo del receptor canabinoide-1 (CB_1), que reduce la hiperactividad del sistema endocanabinoide.[1]

Resibant® un abordaje global para mejorar múltiples factores de riesgo cardiometabólico.[1*]

- ***Mejorando el control glucémico.***[1]
- ***Aumentando el Colesterol HDL (HDL-c).***[1]
- ***Reduciendo los triglicéridos.***[1]
- ***Reduciendo la circunferencia de la cintura y el peso.***[1]

Resibant® está indicado en pacientes obesos (IMC ≥ 30kg/m^2) o con sobrepeso (IMC > 27 kg/m^2) con factores de riesgo asociados como dislipidemia y/o diabetes tipo 2 como adyuvante de la dieta y el ejercicio.

RESIBANT®
RIMONABANT 20 mg
Comprimidos recubiertos – vía oral
VENTA BAJO RECETA /
INDUSTRIA FRANCESA
COMPOSICION: Comprimidos conteniendo 20 mg de rimonabant, Excipientes c.s.
INDICACIONES: Adyuvante de la dieta y el ejercicio para el tratamiento de pacientes obesos (IMC >30 kg/m^2), o pacientes con sobrepeso (IMC >27 kg/m^2) con factores de riesgo asociados, tales como diabetes tipo 2 o dislipidemia (Ver propiedades farmacodinámicas).
POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: En adultos, la dosis recomendada es de un comprimido de 20 mg por día tomado en la mañana antes del desayuno. El tratamiento debe ser introducido con una dieta levemente reducida en calorías. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de rimonabant más allá de los 2 años.
POBLACIONES ESPECIALES
Ancianos: No se precisan ajustes de dosis en pacientes ancianos (ver sección farmacocinética). RESIBANT® debe utilizarse con precaución en pacientes mayores de 75 años (ver sección advertencias y precauciones).
Pacientes con insuficiencia hepática:
No se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. RESIBANT® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. RESIBANT® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección advertencias y precauciones y sección farmacocinética).
Pacientes con insuficiencia renal:
No se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección farmacocinética). RESIBANT® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección advertencias y precauciones y sección farmacocinética).
Niños: RESIBANT® no está recomendado en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre eficacia y seguridad.
CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al componente activo o a cualquiera de los excipientes. Lactancia. Enfermedades psiquiátricas no controladas, trastorno depresivo mayor y/o tratamiento antidepresivo en curso.
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Trastornos depresivos: Han sido reportados trastornos depresivos o alteraciones del humor con síntomas depresivos en hasta el 10%, e ideación suicida en hasta el 1% de pacientes que reciben rimonabant. Está contraindicado en pacientes con ideación suicida actual o con antecedentes de ideación suicida o trastorno depresivo mayor. El médico deberá investigar cuidadosamente si el paciente ha presentado algún trastorno depresivo como antecedente, a fin de evaluar el riesgo potencial teniendo en cuenta que la obesidad es una condición que puede asociarse al trastorno depresivo. Si se establece el diagnóstico de trastorno depresivo mayor durante el curso de la terapia deberá interrumpirse el tratamiento. Otras condiciones psiquiátricas: Está contraindicado en pacientes con enfermedades psiquiátricas no controladas. Si se establece el diagnóstico de enfermedad o trastorno psiquiátrico durante el curso de la terapia deberá interrumpirse el tratamiento. Rimonabant no se ha estudiado en pacientes con epilepsia, por lo que no se recomienda su uso en esta población. Pacientes con deterioro hepático moderado. En pacientes con deterioro hepático severo, no se recomienda. Existen datos limitados en pacientes con deterioro renal moderado; no utilizar en pacientes con deterioro renal severo. Utilizar con precaución en pacientes mayores de 75 años de edad. El efecto clínico (pérdida de peso) de rimonabant en pacientes de raza negra fue menor que en caucásicos. Utilizar con precaución en combinación con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, telitromicina, claritromicina, nefazodona). Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento (los comprimidos contienen lactosa). Debe instruirse a los pacientes sobre no aumentar su dosis de RESIBANT®. Los pacientes que tuvieron eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, etc.) en los 6 meses previos fueron excluidos de los estudios con rimonabant.
INTERACCIONES. Efectos potenciales de otros medicamentos sobre rimonabant: Se recomienda precaución durante el uso concomitante de RESIBANT® con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, telitromicina, claritromicina, nefazodona). Aunque no se ha estudiado la administración simultánea de inductores del CYP3A4 (por ej. rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamacepina, hierba de San Juan), se espera que la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 reduzcan la concentración plasmática de rimonabant y resulte en la pérdida de su eficacia. La coadministración de orlistat, etanol o lorazepam no tuvo efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de rimonabant. Efectos potenciales de rimonabant sobre otros medicamentos: El rimonabant no inhibe ni induce otras enzimas del CYP o a la glicoproteína P (P-gp) in vitro. Esto se confirmó clínicamente con estudios específicos de sondeo utilizando midazolam (sustrato del CYP3A4), warfarina (sustrato del CYP2C9) y digoxina (sustrato de la P-gp). La farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de un anticonceptivo oral combinado de etinilestradiol/levonorgestrel no se alteró significativamente con la administración concomitante de rimonabant.
EMBARAZO: No existen estudios apropiados ni bien controlados en embarazadas. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por lo tanto no se recomienda su uso durante el embarazo. Los pacientes deben informar a su médico si se embarazan durante el tratamiento con RESIBANT®.
LACTANCIA: Contraindicado.
REACCIONES ADVERSAS En estudios controlados con placebo la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 15,7% para los pacientes que recibieron rimonabant. Las reacciones adversas más comunes que resultaron en discontinuación fueron: náuseas, alteraciones del estado de ánimo con síntomas depresivos, trastornos depresivos, ansiedad y mareos. Se reportaron trastornos depresivos con el uso de rimonabant 20 mg en el 3,2% de los pacientes obesos o con sobrepeso con factores de riesgo asociados. Generalmente, fueron leves o moderados en cuanto a su severidad y todos los casos se recuperaron luego del tratamiento correctivo o de la discontinuación de rimonabant y no mostraron características distintivas en comparación con los casos reportados en los grupos control. Eventos adversos: Muy frecuentes: infección de la vía aérea superior; náuseas. Frecuentes: gastroenteritis; ansiedad; insomnio; alteraciones del estado de ánimo con síntomas depresivos; trastornos depresivos; irritabilidad; parasomnias; nerviosismo; trastornos del sueño; mareos; pérdida de la memoria; hipoestesia; ciatalgia; sofocos; diarrea; vómitos; prurito; hiperhidrosis; tendinitis; calambres; espasmos musculares; influenza; astenia/fatiga; esguinces; contusiones; crudas. Poco Frecuentes: síntomas de pánico; ira; disforia; trastornos emocionales; ideación suicida, agresividad, comportamiento agresivo, letargo; hipo; sudoración nocturna. Raros: alucinaciones.
En estudios clínicos para otras indicaciones se reportaron frecuentemente las siguientes reacciones adversas adicionales: sinusitis; disminución del apetito, anorexia; trastornos de la atención; boca seca, malestar gástrico. RESIBANT® no ha demostrado alterar las pruebas de laboratorio.
PRESENTACIÓN: Envases con 14 y 28 comprimidos recubiertos.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nº: 53414
Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica / Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas
sanofi-aventis Argentina S.A. Av. Tomkinson 2054 (B1642EMU), San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel: (011) 4732-5000
COMERCIALIZADO Y DISTRIBUIDO POR Laboratorios BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nº 248 - Buenos Aires - Tel: (011) 4344-2000/19
www.bago.com.ar

RES - 162

1. Pi-Sunyer FX et al. **Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients.** RIO-North America: a randomized controlled trial. JAMA 2006;295:761–775.
** Definidos como glucosa en sangre elevada, HDL-c bajo, triglicéridos altos, circunferencia de cintura aumentada y peso elevado.*

LINEA CARDIOLOGICA
Bagó

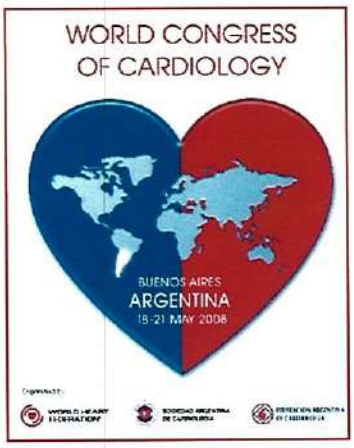
Información completa para su prescripción disponible a su solicitud Sanofi Aventis Argentina S.A.
Av. Int. Tomkinson 2054 (B1642EMU), San Isidro, Pcia de Bs As, Argentina
Tel: (011) 4732-5000 www.sanofi-aventis.com.ar

Bagó
Ética al servicio de la salud
www.bago.com.ar



XVI CONGRESO MUNDIAL DE CARDIOLOGÍA

Sede: La Rural
Fecha: 18 al 21 de Mayo de 2008
Sitio Web: www.worldcardiocongress.org



XVI CONGRESO MUNDIAL DE CARDIOLOGIA 2008

18 al 21 de mayo de 2008
La Rural

www.worldcardiocongress.org

Inscripción

Tel: (0054-11) 4812-3444
E-mail: wcc2008registration@congresosint.com.ar

Costo de Inscripciones

INSCRIPCIONES	Temprana	Tardía	On Site
Tipo	Hasta el 31/10/07	Hasta el 15/04/08	Desde el 17 al 21/05/08
Delegados Argentinos	u$s 305	u$s ~~305~~ u$s 305 (*)	u$s 790
T/E/R Argentinos	u$s 155	u$s 245	u$s 400
Delegados Latinoamericanos y Caribeños	u$s 365	u$s 485	u$s 790
T/E/R Latinoamericanos y Caribeños	u$s 185	u$s 245	u$s 400
Delegado Standard	u$s 605	u$s 730	u$s 790
T/E/R Standard	u$s 305	u$s 365	u$s 400
Profesionales de Fundaciones	u$s 305	u$s 365	u$s 400
Acompañantes	u$s 245	u$s 245	u$s 345
IVA incluido			

(*) Realizando el pago en 3 cuotas con tarjeta de crédito: U$S 10 de recargo.

Especial para miembros de FAC:

Con el propósito de poder facilitar la asistencia de Miembros de FAC al XVI Congreso Mundial de Cardiología y al Consejo Federal Nacional, la Federación Argentina de Cardiología ha podido convenir con la Confederación Médica de la República Argentina (COMRA) una reserva de alojamientos a tarifas promocionales en La Casa del Médico (sede de nuestros últimos Consejos Federales Asamblearios).

Las tarifas están vigentes para los días 17 al 21 de Mayo inclusive, y son las siguientes:

- Single: $110 x día.
- Dobles Matrimoniales: $160 x día.
- Dobles Gemelas: $160 x día.
- Departamentos para tres personas con cocina /heladera/microondas: $ 79 x día x persona.

Importante: El valor total del departamento por día es de $ 236.-
En el caso que sólo lo ocupen dos personas, cada una deberá abonar $ 118.- por día.

- Departamentos para cuatro personas con cocina /heladera/microondas: $ 79 x día por persona.

Importante: El valor total del departamento por día es de $ 315.- En el caso que sólo lo ocupen dos personas, cada una deberá abonar $ 158.- por día. En el caso que sólo lo ocupen tres personas, cada una debera abonar $ 105.- por día.

Debido a la gran demanda, rogamos comunicarse por su reserva a la brevedad posible con:

Marcelo A. Scalabrini
Administración
"La Casa del Médico" COMRA
Av. Belgrano 1235 - C.P 1093 CABA - TE.(011) 4383-8414/9195
hotelcomra@confederacionmedica.com.ar

Para información sobre Viajes y Turismo consulte a Bounty Travel Service:

Bounty TRAVEL SERVICE
Mariano Acha 4525, (1430) Capital Federal, Buenos Aires, Argentina
EVT Leg : 5281 IATA 55-6-2656-1
Phone: (0054-11) 4545-0103 - Fax: (0054-11) 4545-7693

No se olvide de visitar el Stand de FAC en la exposición Comercial, situado en el Área de Exhibición, Stand N° 313

Información General

ICS Congresos Internacionales S.A.
Av. Santa Fe 1970, Piso 1 Buenos Aires - Argentina - Teléfono: (0054-11) 4812-3444 - Fax: (0054-11) 4813-0073
Horario de Atención: Lunes a Viernes de 9.30 a 18.30 hs.
(Casilla Correo 73 - C1084ZAA - Buenos Aires - Argentina)



Cardio

HOLTER



http://www.cardiovex.com.ar

Sistema de monitoreo cardiográfico ambulatorio

Características del equipo:

- Almacenamiento del registro en tarjeta de memoria SD extraíble.
- Análisis de arritmias ECG en los tres canales.
- Análisis simultáneo del segmento ST en los tres canales (depresión, elevación y pendiente).
- Gráficos de tendencias en 24 hs. de frecuencia cardíaca, incidencias ventriculares, incidencias supraventriculares y segmento ST por cada canal.
- Histogramas de R-R, PR y ST por cada canal.
- Tablas con sumarios de 24 hs.
- Editor de morfología.
- Validación de eventos y reclasificación de todos los eventos.
- Generador de reporte, con vista previa.
- Almacenamiento de las grabaciones del Holter y de los reportes analizados.
- Posibilidad de importar y exportar grabaciones del holter
- Análisis de Variabilidad de Frecuencia. (*) y de QT. (*)
- Grabador sin display: Modelo MMC10
- Grabador con display: Modelo MMC10D
- Software en español bajo Windows 98 SE/ME/ 2000/XP/VISTA

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

Impresión del informe final:

- Trazado electrocardiográfico comprimido de 20, 30, 60 o 120 minutos por hoja.
- Permite realizar trazados completos de 24 hs.
- Hoja de trazados estándar de 25 mm/seg. con grilla milimetrada.
- Cuadro de tendencias e histogramas durante las 24 hs.
- Sumario de arritmias para cada hora y durante las 24 hs.
- Gráficos de Variabilidad de Frecuencia y QT. (*)

(*) opcional





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

Vex

PLAN CANJE

Aceptamos su Cardiovex ergometría de 3 derivaciones en parte de pago*

ERGOMETRIA



Sistema de ergometría de 12 derivaciones

El sistema CardioVex Ergometría de 12 derivaciones ofrece la más alta tecnología para el test de esfuerzo.

- Programa bajo Windows 98/ 2000/ XP en español.
- Adquisición y visualización simultáneas de las 12 derivaciones estándares más la CM5 en tiempo real.
- Visualización permanente de la frecuencia cardíaca, desnivel ST en cada derivación y METS.
- Soporta todos los protocolos de cinta y bicicletas, con la posibilidad de construir y reprogramar nuevos protocolos.
- Corrector de la línea de base para la estabilización del trazado.
- Selector de filtros para la disminución del ruido muscular y de eliminación del ruido de la 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.

- DISPOSITIVO DE ADQUISICION DE MENOR TAMAÑO Y PESO
- CONEXION A LA PC MEDIANTE PUERTO USB
- SOFTWARE PARA VISUALIZACION
- SIMULTANEA DE LAS 12 DERIVACIONES
- ESTANDARES MAS LA DERIVACION CM5
- ANALISIS COMPLETO DE ARRITMIAS EN LA PRUEBA DE ESFUERZO
- INFORME AMPLIAMENTE CONFIGURABLE

Requerimientos mínimos:

- Pentium III 1 Ghz o compatible • 128 MB RAM
- Disco rígido de 20 GB • Puerto USB 1.1.

* Promoción por tiempo limitado



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

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

LÍNEA

carvedil

3,125
6,25
12,5
25
50
D

LA LÍNEA MÁS COMPLETA EN EL TRATAMIENTO CON CARVEDILOL.



Carvedil D NUEVO | Carvedil 3,125 | Carvedil 6,25 | Carvedil 12,5 | Carvedil 25 | **Carvedil 50** NUEVO

PRESENTACIONES
comprimidos x 28

VALE + SALUD

Receta Solidaria

LINEA CARDIOLOGICA

Bagó
Ética al servicio de la salud
www.bago.com.ar
www.carvedil.com

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Volumen 37 Nº 1
Enero-Marzo 2008

CONTENIDO

1. **EDITORIALES**

La coronariografía por tomografía multicorte. ¿Quién debe estar detrás de la consola? *Enrique Gurfinkel* 1

2. **ARTICULOS DE REVISION**

Profilaxis del tromboembolismo venoso. Viejos aspectos y nuevos dilemas. *Ramón Nicasio Herrera* 3

Tratamiento de la enfermedad cardiovascular trombótica. Replanteo del riesgo-beneficio. *Raúl Altman, Oscar Vidal* 11

La ardua comprensión de la definición de infarto del miocardio. *Enrique Gurfinkel* 21

3. **ARTICULOS ORIGINALES**

Control de calidad en prevención del tromboembolismo venoso y sobre las estrategias para corregir las omisiones (PRETEV). *Carlos A. Becker, Carlos A. Carlessi, Alejandra Fradegrada* 27

Oxido nítrico y remodelamiento de arterias mamarias de *bypass* coronario. Impacto de la hipertensión arterial. *Claudio Joo Turoni, Rodrigo Marañón, Juan Muntaner, Víctor Proto, María Peral de Bruno* 34

Tratamiento con alteplasa en infarto cerebral en la Unidad de *Stroke* (Registro TAICUS). *Pablo Clementti, Benjamín Wajser, Carlos Szulman, Luis Olleta, Laura Vidal, Mariela Velásquez, Stella Castañeda, Marcelo Mallagray, Juan Muntaner, Andrea Piredda* 41

La presencia de "muesca" en las extrasístoles ventriculares. ¿Un nuevo marcador de riesgo de muerte arrítmica? *Jorge J. Garguichevich, Alfredo D. Melchor, Laura S. Sanziani* 48

4. **CASOS CLINICOS**

Falsa taquicardia supraventricular. *Graciela M. M. Pellegrino, Daniel F. Ortega, Luis D. Barja, Luis Mari, Antonio J. Pasca* 58

Patrón electrocardiográfico tipo Brugada luego de la administración oral de propafenona para el tratamiento de paroxismos de fibrilación auricular. *Marcelo E. Lanzotti, Silvano Diangelo, Jorge A. Salerno-Uriarte, Raffaella Marazzi, Roberto De Ponti, Norberto Citta, Roberto Lanzotti, Horacio Locatelli, Daniel Piskorz, Marcelo Mariño, Alejandro Meiriño, Mariela Macagno* 61

Seudoaneurisma como complicación tardía de cirugía de Blalock-Taussig. *Alberto Robredo* 70

Detección y caracterización de una placa vulnerable con tomografía multicorte de 64 detectores. Análisis submilimétrico. *Mariano C. Rubio, Claudio Sueldo Pereyra, Carlos R. Rubio* 73

5. **EXCLUSIVO ONLINE**

Consenso sobre tromboembolismo venoso. Grupo de trabajo para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. *Coordinador: Carlos A. Becker* 79

HTA y riesgo cardiometabólico. *Coordinador: Mario Bendersky* 80

6. **IMAGENES EN CARDIOLOGIA**

Comunicación interventricular postinfarto. Utilidad de la ecocardiografía 3D. *Guillermo Vaccarino, Ricardo Ronderos, Marcelo Trivi, Santiago Florit, Daniel O. Navia* 81

Puente miocárdico: ¿inocuo o dañino? *Analía Pollice, Alejandro Meiriño, Haydée Stroppi, Gerardo Zapata* 83

7. **IN MEMORIAM**

Semblanza del Dr. Carlos Bertolasi (1932-2008), Maestro de la Cardiología. *Adolfo Poliche* 85

8. **INSTRUCCIONES PARA AUTORES** 88

Para la Enfermedad de Fabry, la opción natural

REPLAGAL®
agalsidasa alfa

REPLAGAL agalsidasa alfa

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



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

Shire
Human Genetic Therapies

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

Número de registro 53018

1. EDITORIALES

La coronariografía por tomografía multicorte. ¿Quién debe estar detrás de la consola? 1
Coronary angiography by multislice computer tomography. Who should have the control key?
ENRIQUE GURFINKEL

2. ARTICULOS DE REVISION

Profilaxis del tromboembolismo venoso. Viejos aspectos, nuevos dilemas 3
Prophylaxis of venous thromboembolism. Old aspects, new dilemmas.
RAMON NICASIO HERRERA

La eficacia de las estrategias para prevenir el tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados con riesgo para esta patología ha sido ampliamente demostrada. Con el reconocimiento de un número creciente de factores de riesgo para la recurrencia del tromboembolismo venoso, el análisis clínico se ha tornado complejo. Como la embolia de pulmón continúa siendo la causa evitable más común de muerte intrahospitalaria, es necesario mejorar la aplicación de las estrategias de prevención basadas en la evidencia, aunque todavía existe controversia en aspectos no resueltos. Debe estimularse la aplicación de programas locales de prevención. También las guías para el uso apropiado de las estrategias de prevención del tromboembolismo venoso deberían ser aplicadas y difundidas por todas las sociedades científicas médicas y quirúrgicas.

Tratamiento de la enfermedad cardiovascular trombótica. Replanteo del riesgo-beneficio 11
Thrombotic cardiovascular disease treatment. Risk/benefit ratio
RAUL ALTMAN y col

El sistema hemostático es un proceso fisiológico que previene la hemorragia y mantiene el balance entre la formación de un coágulo y la fluidez de la sangre. En la patología arterial, el coágulo se forma sobre la ruptura de un ateroma cuyo crecimiento dependerá de la subsecuente activación plaquetaria, de la concentración de trombina en la superficie del coágulo y de los cambios locales en la velocidad del flujo sanguíneo. Por lo tanto, el crecimiento de un coágulo puede ser inhibido bloqueando la trombina unida al trombo o inhibiendo la función plaquetaria. Los efectos de la terapéutica se consiguen directamente inhibiendo la actividad de la trombina o la función plaquetaria, pero la inhibición de una de ellas puede, simultáneamente, afectar a la otra actividad. Los tratamientos antitrombóticos combinados presentan mayor riesgo y se asocian con una mayor incidencia de hemorragias, especialmente en los pacientes de edad avanzada, aquellos con patologías hepáticas o renales, o quienes irán a revascularización temprana. La posibilidad de que las drogas antitrombóticas puedan aumentar la trombosis en lugar de prevenirla (efecto paradojal) también se discute en este artículo.

La ardua comprensión de la definición del infarto del miocardio 21
For the best understanding of what myocardial infarction means
ENRIQUE GURFINKEL

Durante los últimos treinta años, la definición de infarto de miocardio se convirtió en una forma dogmática de diagnóstico frío. El hecho consumado. Una definición inapelable. En estos últimos 30 años se desarrollaron conceptos más que trascendentes. Entre ellos el de sospecha de infarto, que modificó la manera de asociar el diagnóstico con la oportunidad de tratar y evitar decenas de muertes. La nueva definición de infarto combina la urgencia de su significado y la oportunidad médica. Esto significa diagnóstico en caliente y ejecución terapéutica. El mensaje más trascendente es el de buscar de cualquier manera el diagnóstico de infarto, recordando que no sólo la determinación química capaz de establecer al menos un gramo de necrosis miocárdica significa infarto. Esto no es definitivo. Es sólo el comienzo de una nueva manera de definir el futuro. La pericia médica está ante todo, y aquí en particular.

Holtech

El equipo más competitivo, **siempre**

25° ANIVERSARIO

Holter Cardíaco Digital

3 canales/48 hs/Full Disclosure

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

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



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

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

Presurómetro

Monitoreo Ambulatorio de la presión arterial

Holtech MAPA SC 24S ***$ 3.070,- Pesos***
(Final IVA Incluido) 3 Pagos sin Interés

Nuevo software. v2.0
Español / Inglés / Portugués



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

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

ECG / Ergómetro

12 canales simultáneos

Holtech ECG 12Usb ***$ 3.200,- Pesos***
(Final IVA Incluido) - 3 Pagos sin interés



- Módulo de adquisición de señal por Usb
- Visualización en tiempo real del nivel, pendiente, y área del ST. Electrocardiogramas basales e impresión de trazados.
- Incluye: cable USB, Manual, Software y accesorios.
- No requiere dispositivos adicionales dentro de la PC; ni pilas.

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

Doctortech

Software médico

Versión Final Completa ***$950,- Pesos*** *(incluye pen Drive)*

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

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

Ventas Directo (54-11) 5031-7335 / Servicio Tecnico (54-11) 5031-7336

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

SERVICIOS COMPUTADOS

S.C. Servicios Computados S.A.
(54-11) 5235-4666 / FAX: 5239-1899
Junín 1120 1° piso *(C1113AAH)* - Cap. Fed.- Argentina
CUIT: 30-64.163.129-5
CBU: 2990-0444-0440-0211-8600-02
www.holtech.com.ar info@holtech.com.ar
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 de lunes a viernes de 10 a 18hs. Envíos dentro y fuera del país.

Fundada en 1983 / Industria argentina.

3. ARTICULOS ORIGINALES

Control de calidad en prevención del tromboembolismo venoso y sobre las estrategias para corregir las omisiones (PRETEV) 27

Quality, management control and strategies to prevent venous thromboembolism in an acute care hospital. An evaluation of measures adopted to correct omissions

CARLOS A. BECKER y col

El tromboembolismo venoso es una patología frecuente, con elevada morbimortalidad intrahospitalaria. En la actualidad se dispone de estrategias de prevención que permiten reducir su incidencia, complicaciones, morbimortalidad y costos. Sin embargo un importante número de pacientes hospitalizados no las reciben. En un hospital de la provincia de Santa Fe se evaluó la aplicación de medidas preventivas para el tromboembolismo venoso, y se realizó una intervención educativa posterior para optimizar la conducta del equipo médico, valorándose tres meses después el resultado de la intervención propuesta. La prevalencia de factores de riesgo y la alta tasa de omisión hallada concuerdan con los reportes de otros investigadores. ¿Por qué no podemos hacerlo mejor?

Oxido nítrico y remodelamiento de arterias mamarias de *bypass* coronario. Impacto de la hipertensión arterial 34

Nitric oxide and remodelling patterns in mammary arteries used in coronary by-pass. Impact of arterial hypertension

CLAUDIO JOO TURONI y col

La hipertensión arterial produce cambios funcionales y estructurales de los vasos en los que estaría implicado el óxido nítrico. En nuestro laboratorio se constató que las arterias mamarias de *bypass* coronario, aun en presencia de disfunción endotelial, producían liberación de óxido nítrico por activación de una óxido nítrico sintetasa neuronal extraendotelial. La hipertensión arterial indujo un remodelamiento vascular concéntrico en arterias mamarias; sin embargo, el espesor de la pared se mantuvo a expensas de una disminución de las células musculares lisas vasculares. Los hallazgos de este trabajo apoyan la hipótesis de que el óxido nítrico extraendotelial estaría implicado también en los cambios estructurales a través de la activación de óxido nítrico sintetasas de las células musculares lisas vasculares.

Tratamiento con alteplasa en infarto cerebral en la Unidad de *Stroke* (Registro TAICUS) 41

Thrombolysis with rt-PA for acute ischemic stroke

PABLO CLEMENTTI y col

El uso del activador tisular del plasminógeno está considerado uno de los más importantes avances terapéuticos desde que la *Food and Drug Administration* aprobó, en 1996, su empleo para el ataque cerebrovascular isquémico agudo que reúna los criterios de la *National Institute of Health Stroke Scale*. En un registro realizado en nuestra institución (Registro TAICUS) se incluyó a los pacientes que ingresaron dentro de las tres horas desde el comienzo de los síntomas con el fin de evaluar su evolución después de la administración endovenosa de activador tisular del plasminógeno, y la seguridad de su empleo en una unidad de *stroke*. El Registro mostró que la trombólisis endovenosa con activador tisular del plasminógeno puede mejorar la evolución temprana del accidente cerebrovascular isquémico agudo y que su empleo sería seguro en las unidades de *stroke*.

La presencia de "muesca" en las extrasístoles ventriculares. ¿Un nuevo marcador de riesgo de muerte arrítmica? 48

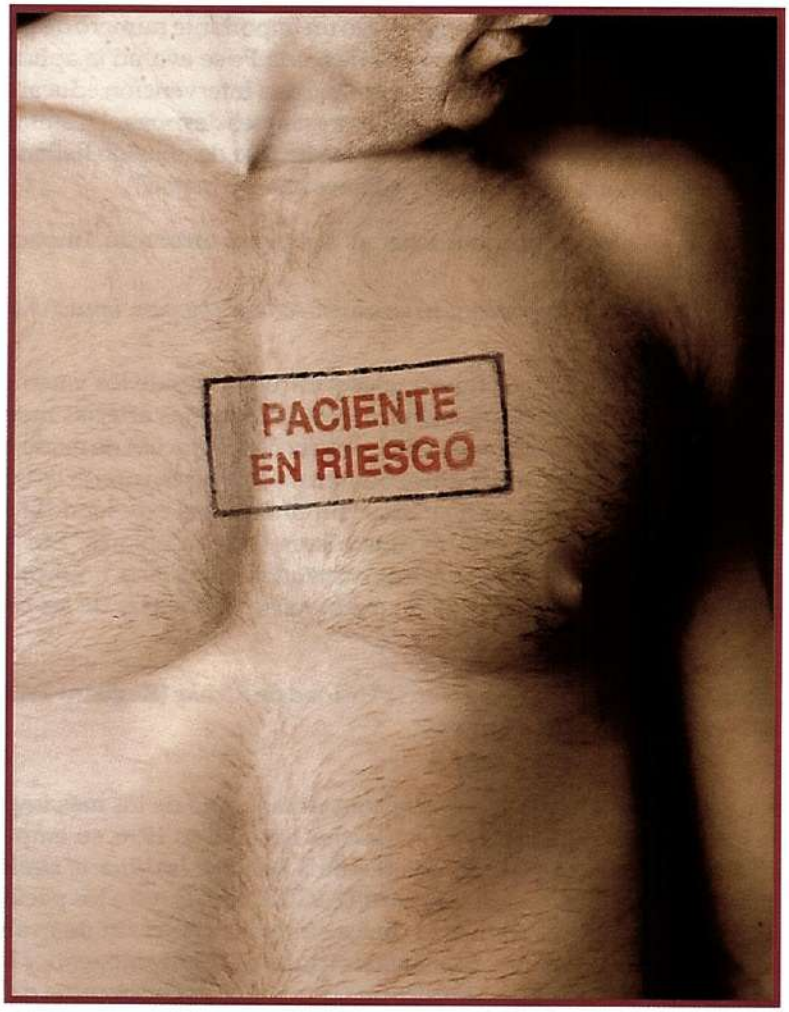
The presence of "notch" in the ventricular extrasystoles. A new marker of risk of arrhythmic death?

JORGE GARGUICHEVICH y col

Se describen por primera vez las características de un signo electrocardiográfico estrechamente relacionado con la génesis de arritmias ventriculares malignas. Consiste en una "muesca" que se visualiza al final del QRS o al comienzo del segmento ST de algunas extrasístoles ventriculares. Se describen siete casos de asociación de esta "muesca" con taquicardia ventricular. Se hace hincapié en el diagnóstico diferencial con la onda P y se resaltan sus características de intermitencia, de manifestación en algunas derivaciones solamente, y su ocurrencia espontánea o inducida por un evento isquémico, prueba de

FDA

La asociación
FENOFIBRATO - EZETIMIBE
ha sido aprobada por la ***FDA***
para el tratamiento de la
Hiperlipidemia Mixta



Fenofibrato Micronizado 200 mg + Ezetimibe 10 mg

MINUSLIP® duo

Optimiza el control lipídico

IVAX
www.ivax.com.ar

TEVA
Miembro del Grupo Teva

esfuerzo o extraestímulos ventriculares. Se relaciona su génesis con postdespolarizaciones precoces u onda J y se interpreta que es compatible con la presencia de un sustrato eléctrico capaz de conducir a la muerte arrítmica, aunque se recuerda que también se presenta en pacientes sin arritmias ventriculares malignas. Esto constituye una observación inicial y tanto el origen como el significado pronóstico de este hallazgo deberán ser analizados con mayor precisión en el futuro.

4. CASOS CLINICOS

Falsa taquicardia supraventricular 58

False supraventricular tachycardia

GRACIELA M. M. PELLEGRINO y col

Las nuevas tecnologías incorporadas a los marcapasos son una herramienta de máxima utilidad durante el seguimiento. Se presenta un caso clínico en el que se reporta el funcionamiento inadecuado del sistema, puesto en evidencia mediante la evaluación de los electrogramas almacenados.

Patrón electrocardiográfico tipo Brugada luego de la administración oral de propafenona para el tratamiento de paroxismos de fibrilación auricular 61

Electrocardiographic changes consistent with Brugada syndrome induced with propafenone in patients treated for paroxysmal atrial fibrillation

MARCELO LANZOTTI y col

El síndrome de Brugada se caracteriza por la presencia de un patrón electrocardiográfico de elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas, ausencia de cardiopatía estructural demostrable y episodios de síncope o muerte súbita debidos a taquiarritmias ventriculares. Se asocia con un alto riesgo de muerte súbita en jóvenes y adultos. Se presentan dos casos clínicos de individuos sin antecedentes de eventos sincopales ni historia familiar de muerte súbita cardíaca en quienes se observó un patrón tipo Brugada luego de la administración de propafenona oral para el tratamiento de los paroxismos de fibrilación auricular.

Seudoaneurisma como complicación tardía de cirugía de Blalock-Taussig 70

False aneurysm following modified Blalock-Taussig shunt

ALBERTO ROBREDO

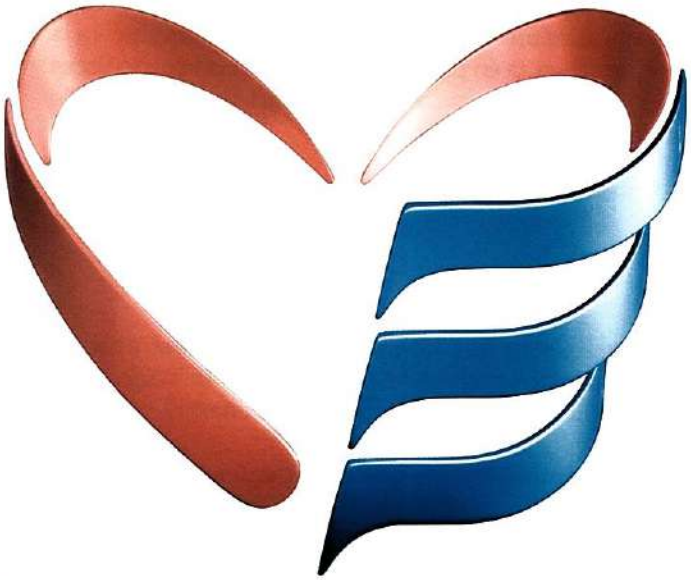
La cirugía de Blalock-Taussig modificada con tubo de politetrafluoroetileno expandido se realiza como procedimiento paliativo para diversas cardiopatías congénitas cianóticas. La formación de un seudoaneurisma es una complicación tardía poco frecuente, pero bien conocida. Se presenta un paciente de 16 meses de vida que ingresó en colapso cardiovascular severo, secundario a un seudoaneurisma relacionado con la cirugía de Blalock-Taussig realizada en etapa neonatal. La sospecha clínica, la radiografía de tórax y el ecocardiograma Doppler permitieron el diagnóstico exacto. La angiografía selectiva mostró la anatomía vascular en detalle. Se realizó cirugía de urgencia por toracotomía izquierda, con evolución favorable al año.

Detección y caracterización de una placa vulnerable con tomografía multicorte de 64 detectores. Análisis submilimétrico 73

Vulnerable plaque detected with multislice detector computed tomography

CARLOS RUBIO y col

Los síndromes coronarios agudos, en la mayoría de los casos, son consecuencia de la complicación de una placa vulnerable preexistente. Por lo tanto es de capital importancia reconocer sus características morfológicas, histológicas, biológicas y fisiopatológicas. Estos avances son la base para desarrollar métodos no invasivos para la detección temprana de estas placas. Se presenta el caso clínico de un paciente que consultó espontáneamente y a quien se le detectó, por tomografía multicorte de 64 detectores, una placa con características de vulnerabilidad y que, pocos días después de iniciar tratamiento preventivo con aspirina y estatinas, presentó un cuadro clínico compatible con un infarto agudo de miocardio.



FENSARTAN

Losartan Potásico 50 - 100 mg

La presión justa

Veraten

Carvedilol 3.125 - 6.25 - 12.5 - 25 mg

El betabloqueante de acción dual

LANX

Espironolactona 25 -100 mg

El antialdosterónico con exclusivos beneficios cardiovasculares.

Junto a la Cardiología Argentina

Licuagen

Cilostazol 50 -100 mg

Acción sin claudicación

LIPITOR

atorvastatina cristalina tipo I

Mucho más que menos colesterol

Crisplus Orlistat

Reduce el sobrepeso
Mejora la vida

ANTIDIABETICO ORAL

MECTIN

Metformina 500,850 y 1.000 mg

El nuevo nombre de la metformina

...de todo Corazón

ELEA
CARDIOVASCULAR

5. **EXCLUSIVO ONLINE**

Consenso sobre tromboembolismo venoso. Grupo de trabajo para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa 79
Venous thromboembolism Consensus
CARLOS BECKER y col

HTA y riesgo cardiometabólico 80
Expert forum on arterial hypertension 2006
MARIO BENDERSKY y col

6. **IMAGENES EN CARDIOLOGIA**

Comunicación interventricular postinfarto. Utilidad de la ecocardiografía 3D 81
Postinfarction ventricular septal defect. 3D Ecodoppler findings
GUILLERMO VACCARINO y col

Puente miocárdico: ¿inocuo o daniño? 83
Myocardial bridge: harmless or harmful?
ANALIA POLLICE y col

7. **IN MEMORIAM**

Semblanza del Dr. Carlos Bertolasi (1932-2008), Maestro de la Cardiología 85
Dr. Carlos Bertolasi, In Memoriam
Adolfo Poliche

8. **INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES** 88

PROXIMAMENTE

Efectos de la hipoxia en la interacción baroquimiorrefleja. Roberto Guerri Guttenberg, José Milei y colaboradores

Rol de la adventicia en la fisiopatología arterial. Daniel Santana, Edmundo Cabrera Fisher y colaboradores

Mixoma gigante de aurícula izquierda. Víctor Proto y colaboradores

Variables perioperatorias asociadas a mortalidad intrahospitalaria en estenosis aórtica severa con deterioro de la función sistólica. Jaime Parra Moreno, Eduardo Farías y colaboradores

¿Qué está pasando con el tratamiento del IAM? Gerardo Zapata

RECERTIFICACION

El cuestionario para la Recertificación correspondiente a este número se publicará en la próxima entrega de la Revista



SARVAL

VALSARTAN ◊ 80/160 mg

EFECTIVO DESCENSO DE LA TENSION ARTERIAL

- **La estrategia actual** en el tratamiento de la Enfermedad Cardiovascular
- **Superior a otros ARA II** en el control de la HTA
- **Unico Valsartan x 30 comprimidos,** que asegura un mes de tratamiento
- **Comprimidos ranurados** para una óptima titulación de dosis
- **Máxima economía**

SARVAL
VALSARTAN ◊ 80/160 mg

PRESENTACIONES:
SARVAL 80 y 160 mg:
Envases con 15 y 30 comprimidos recubiertos ranurados.

SARVAL D
VALSARTAN ◊ HIDROCLOROTIAZIDA

PRESENTACIONES:
SARVAL D 80/12,5 y 160/12,5 mg:
Envase con 30 comprimidos recubiertos ranurados.

IOMA · Recetario Solidario · VALE+ SALUD

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

Simplicidad es tener el diagnóstico más preciso, mucho más rápido.



La familia del Allura Xper FD ofrece un mundo de opciones para satisfacer sus necesidades. Ya sea que su práctica se centre en problemas cardíacos, electrofisiológicos, vasculares, neurovasculares o una combinación de ellos. Junto con la asistencia de nuestro grupo único de herramientas intervencionistas, usted obtiene una visión privilegiada para respaldar procedimientos complejos. El sistema Allura Xper está integrado con la Administración Xper de Philips. La familia de Allura Xper FD es el socio perfecto para que su consultorio crezca. www.philips.com.ar

PHILIPS

sense and simplicity

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

>>>

Línea Cardiovascular Servier

INNOVACIÓN

Procoralan®

IVABRADINA 5 mg y 7,5 mg

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

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

COVERENE® PERINDOPRIL

Perindopril 8 mg
Tratamiento y prevención en una sola toma diaria

COVERENE® CARDIO PERINDOPRIL 8 mg

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

NATRILIX® SR INDAPAMIDA 1,5 MG 1 COMPRIMIDO DIARIO

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

Preterax®

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

Bi-Preterax®

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

VASTAREL® LP

SERVIER

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

GLIOTEN

ENALAPRIL 2,5 - 5 - 10 - 20

TODAS LAS ALTERNATIVAS

LA CALIDAD DE SIEMPRE

Presentaciones:

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

Comprimidos por 30

VALE+ SALUD

Recetario Sellerio

LINEA CARDIOLOGICA

Bagó

Bagó

Etica al servicio de la salud

www.bago.com
www.glioten.com

En hipertensión arterial:

LERCADIP®

LERCANIDIPINA 10 mg

LERCADIP® 20

LERCANIDIPINA 20 mg

HACEN LA DIFERENCIA

EFICACIA

SELECTIVIDAD

ADHERENCIA



UNICO EN ARGENTINA

- Eficacia durante las 24 horas
- Mejor perfil de Tolerabilidad
- Acción antioxidante cardioprotectora
- Mayor selectividad vascular que otros bloqueantes de los canales de calcio
- Adherencia al tratamiento

PRESENTACIONES:
LERCADIP® 10 - 20 mg:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

VALE + SALUD · PAMI 40% · RECETARIO SOLIDARIO

RECORDATI

GADOR EN CARDIOLOGÍA

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

Ampliar duo

atorvastatin + ezetimibe

Amplía la respuesta terapéutica

SUMA DOS MECANISMOS DE ACCIÓN DIFERENTES Y COMPLEMENTARIOS

Permite, con igual dosis de estatina:

- Mayor descenso de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.
- Mayor aumento de colesterol HDL.
- Minimizar la posibilidad de efectos adversos relacionados con altas dosis de estatinas.



20/10 x 60 comprimidos
Envase con 30 comprimidos recubiertos de Atorvastatin 20 mg y 30 comprimidos de Ezetimibe 10 mg, para 30 tomas conjuntas.

10/10 x 60 comprimidos
Envase con 30 comprimidos recubiertos de Atorvastatin 10 mg y 30 comprimidos de Ezetimibe 10 mg, para 30 tomas conjuntas.

Los comprimidos de Atorvastatin y Ezetimibe, correspondientes a una dosis, se ubican en el mismo blister.

130 AÑOS
Al servicio de la salud
CASASCO

www.casasco.com.ar

Recetario Solidario

VALE+ SALUD

Alplax® XR

Alprazolam

Disminuye la vulnerabilidad frente al estrés[1]

- Armoniza la respuesta fisiológica del organismo
- Confiabilidad y seguridad ansiolítica



"La resiliencia es un sistema de estrés que es eficiente si es capaz de activarse, pero también de desactivarse en caso necesario. A veces los individuos responden al estrés pero no logran desactivar esta respuesta, entonces, se vuelven vulnerables a su propio sistema de estrés." [2]

PRESENTACIONES: ALPLAX® 0,25, 0,5 y 1: Envases con 30 y 60 comprimidos ranurados. ALPLAX® 2: Envases con 30 y 60 comprimidos multirranurados. ALPLAX® XR 0,5, 1 y 2: Envases con 20 comprimidos de liberación controlada.

1. Soria C. Epigenoma: Los espejos bioquímicos de la realidad. Simposio de la AAP 2006. 2. Kloet R. Tema extraído de la Conferencia. "Apuntando al sistema de estrés: Una estrategia novedosa para promover la resiliencia remanente en el cerebro enfermo", 19 de noviembre de 2007, Facultad de Medicina (UBA). Buenos Aires, Gador, 2007. (In press)

Gador EN SNC

PAMI VALE + SALUD IOMA RECETARIO SOLIDARIO

Gador
Al Cuidado de la Vida

http: //www.gador.com.ar

APROBADO POR **FDA** (EE.UU.) y **EMEA** (UE)

ROSUVAST

rosuvastatina

Supera el estándar actual en el control de los lípidos sanguíneos.

SIN NECESIDAD DE SER ASOCIADA

Altamente efectiva y superior a las estatinas estándar en la reducción del C-LDL.

Desarrolla una acción más completa en la mejora del perfil lipídico.

Más del 80% de los pacientes alcanzan las metas NCEP con 10 mg/día.

Óptimo* perfil de seguridad, *similar al de las estatinas más utilizadas.

Rosuvast 5 - Rosuvast 10 - Rosuvast 20 - Rosuvast 40
Rosuvastatina

Industria Estadounidense. Venta bajo receta.

Comprimidos recubiertos. Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
Composición: Cada comprimido recubierto contiene 5, 10, 20 o 40 mg de Rosuvastatina.
Acción terapéutica: Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
Indicaciones: Rosuvast se indica: 1. Como adyuvante para la dieta con el objetivo de reducir los niveles elevados de colesterol total (C-total), C-LDL, ApoB, C-noHDL y triglicéridos (TG), y de aumentar el C-HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) y dislipidemia mixta (tipo IIa y IIb de Fredrickson). 2. Como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles séricos elevados de TG (tipo IV de Fredrickson). 3. Para reducir el C-LDL, C-total y ApoB en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica como un adyuvante de otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.
Posología y modo de administración: El paciente debe empezar una dieta estándar reductora del colesterol antes de recibir Rosuvast y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento. Rosuvast puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. El rango de dosis de Rosuvast es de 5 a 40 mg. La terapia con Rosuvast debe individualizarse de acuerdo con el objetivo de la terapia y la respuesta. La dosis inicial habitual recomendada de Rosuvast es de 10 mg una vez al día. El inicio de la terapia con 5 mg una vez al día puede considerarse para pacientes que requieren reducciones menos agresivas del C-LDL, a quienes tienen factores que predisponen a la miopatía y para aquellas poblaciones tales como pacientes que reciben ciclosporina, pacientes asiáticos y pacientes con insuficiencia renal severa. *Terapia concomitante reductora de lípidos:* el efecto de Rosuvast en el C-LDL y C-total puede aumentar cuando se usa en combinación con una resina de unión al ácido biliar. Si Rosuvast se usa en combinación con gemfibrozil, la dosis de Rosuvast se debe limitar a 10 mg una vez al día.
Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto, enfermedad hepática activa o pacientes con elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas séricas, embarazo y lactancia.
Advertencias y precauciones especiales de uso: *Enzimas hepáticas:* Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, al igual que otras terapias reductoras de lípidos, se han relacionado con anormalidades bioquímicas de la función hepática. En la mayoría de los casos, las elevaciones en las transaminasas séricas fueron transitorias y se resolvieron o mejoraron con la terapia continua o después de una breve interrupción en la terapia. Se recomiendan controles previos y periódicos de la función hepática. Si un aumento de transaminasa glutámico-pirúvica (TGP o ALT) o glutámico-oxalacética (TGO o AST) de >3 veces el límite superior normal persiste, se recomienda la reducir la dosis o discontinuar la rosuvastatina. La rosuvastatina se debe usar con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. *Miopatía/rabdomiólisis:* Se han reportado efectos sobre el músculo esquelético, por ejemplo mialgia no complicada y miopatía. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa los reportes de rabdomiólisis con rosuvastatina son poco frecuentes, pero lo son más con la dosis máxima. Los factores que pueden predisponer a los pacientes a la miopatía con inhibidores de HMG-CoA reductasa incluyen edad avanzada (≥ 65 años), hipotiroidismo e insuficiencia renal. La terapia con rosuvastatina se debe discontinuar si se producen niveles marcadamente elevados de creatina quinasa (CK) o si se diagnostica o sospecha miopatía. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con rosuvastatina pueden aumentar con la administración concurrente de otras terapias reductoras de lípidos o ciclosporina. La terapia combinada con rosuvastatina y gemfibrozil por lo general debe evitarse. La terapia de rosuvastatina también debe ser transitoriamente discontinuada en cualquier paciente con una condición aguda, seria, indicativa de miopatía o con predisposición al desarrollo de insuficiencia renal debida a rabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos, o convulsiones no controladas). *Uso pediátrico:* La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos no se han establecido.
Interacciones con otros productos medicinales: *Citocromo P450 3A4:* Datos obtenidos in vitro e in vivo indican que el clearance de rosuvastatina no es dependiente del metabolismo por el citocromo P450 3 A4 en una porción clínicamente significativa. *Ciclosporina:* Se requiere especial consideración en la administración de rosuvastatina a pacientes que toman ciclosporina concomitante. *Warfarina:* La coadministración de rosuvastatina y warfarina en forma estable produjo aumentos clínicamente significativos en la Razón Internacional Normalizada (RIN) (>4, basal 2-3). En pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y rosuvastatina concomitantemente, la RIN debe controlarse periódicamente. *Digoxina:* La coadministración de digoxina (0,5 mg) con rosuvastatina (40 mg) no mostró cambios en las concentraciones plasmáticas de digoxina. *Gemfibrozil:* La coadministración de una dosis única de rosuvastatina a voluntarios sanos tratados con gemfibrozil (600 mg dos veces al día), produjo 2,2 y 1,9 veces, respectivamente un aumento en la concentración máxima media y el área bajo la curva media de rosuvastatina. *Fenofibrato:* La coadministración de fenofibratos (67 mg tres veces al día) con rosuvastatina (10 mg) no produjo cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina o fenofibrato. *Antiácidos:* La coadministración de un antiácido con rosuvastatina (40 mg) proporciona un descenso en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina del 54%. Sin embargo, cuando se administró un antiácido dos horas después de la rosuvastatina, no hubo cambios significativos. *Anticonceptivos orales:* La coadministración de anticonceptivos orales (etinilestradiol y norgestrel) con rosuvastatina resultó en un aumento de la concentración plasmática de etinilestradiol y norgestrel en un 26% y 34% respectivamente.
Reacciones adversas: La rosuvastatina por lo general tiene buena tolerancia. Las reacciones adversas por lo general han sido leves y transitorias. Las reacciones adversas más frecuentes que se consideran estar relacionados con la rosuvastatina fueron mialgia, constipación, astenia, dolor abdominal y náuseas. Además, se informaron los siguientes eventos adversos, en ≥ 1% de los pacientes tratados, sin considerar la relación de causalidad (los eventos en cursiva se reportaron en ≥ 2% de estos pacientes): *Generales:* Dolor abdominal, lesión accidental, dolor torácico, infección, dolor, dolor pélvico y dolor de cuello. *Cardiovasculares:* Hipertensión, angina de pecho, vasodilatación y palpitación. *Sistema digestivo:* Constipación, gastroenteritis, vómitos, flatulencias, absceso periodontal y gastritis. *Sistema endocrino:* Diabetes mellitus. Sistema hemático y linfático: Anemia y equimosis. *Trastornos metabólicos y nutricionales:* Edema periférico. *Sistema músculo-esquelético:* Artritis, artralgia, y fractura patológica. *Sistema nervioso:* Mareos, insomnio, hipertonía, parestesia, depresión, ansiedad, vértigo y neuralgia. Sistema respiratorio: Bronquitis, aumento de tos, disnea, neumonía y asma. *Piel y apéndices:* Rash y prurito. *Anormalidades de laboratorio:* En el programa de ensayo clínico de rosuvastatina se observaron proteinuria positiva con tira reactiva (dipstick) y hematuria microscópica entre los pacientes tratados con rosuvastatina, predominantemente los que recibieron 80 mg. Este hallazgo fue generalmente transitorio y no se asoció con el empeoramiento de la función renal. Otros valores anormales de laboratorio informados fueron elevación de creatina quinasa (CK), transaminasas, glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, bilirrubina, hiperglucemia y anormalidades de la función tiroidea.
Otros eventos adversos informados con menor frecuencia incluyeron arritmia, hepatitis, reacciones de hipersensibilidad (es decir edema facial, trombocitopenia, leucopenia, rash vesiculobulloso, urticaria, y angioedema), insuficiencia renal, síncope, miastenia, miositis, pancreatitis, reacción de fotosensibilidad, miopatía y rabdomiólisis. *Experiencia post-comercialización:* Además de los eventos informados anteriormente se reportaron casos muy poco frecuentes de ictericia. **Presentación:** Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente. Certificado N° 51.203. Bajo licencia de AstraZeneca S.A. Elaborado en Estados Unidos.
Distribuido por LABORATORIOS BAGÓ S.A. Calle 4, Nro. 1429 (B1904CJA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel. (0221) 425-9550/54. Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel. (011) 4344-2000/19. Director Técnico: Julio César Marangoni - Farmacéutico. Para información complementaria comunicarse con Consultas Médico-Farmacéuticas (011) 4344-2216.
Laboratorios Bagó S.A.

ROS-0208

PRESENTACIONES:

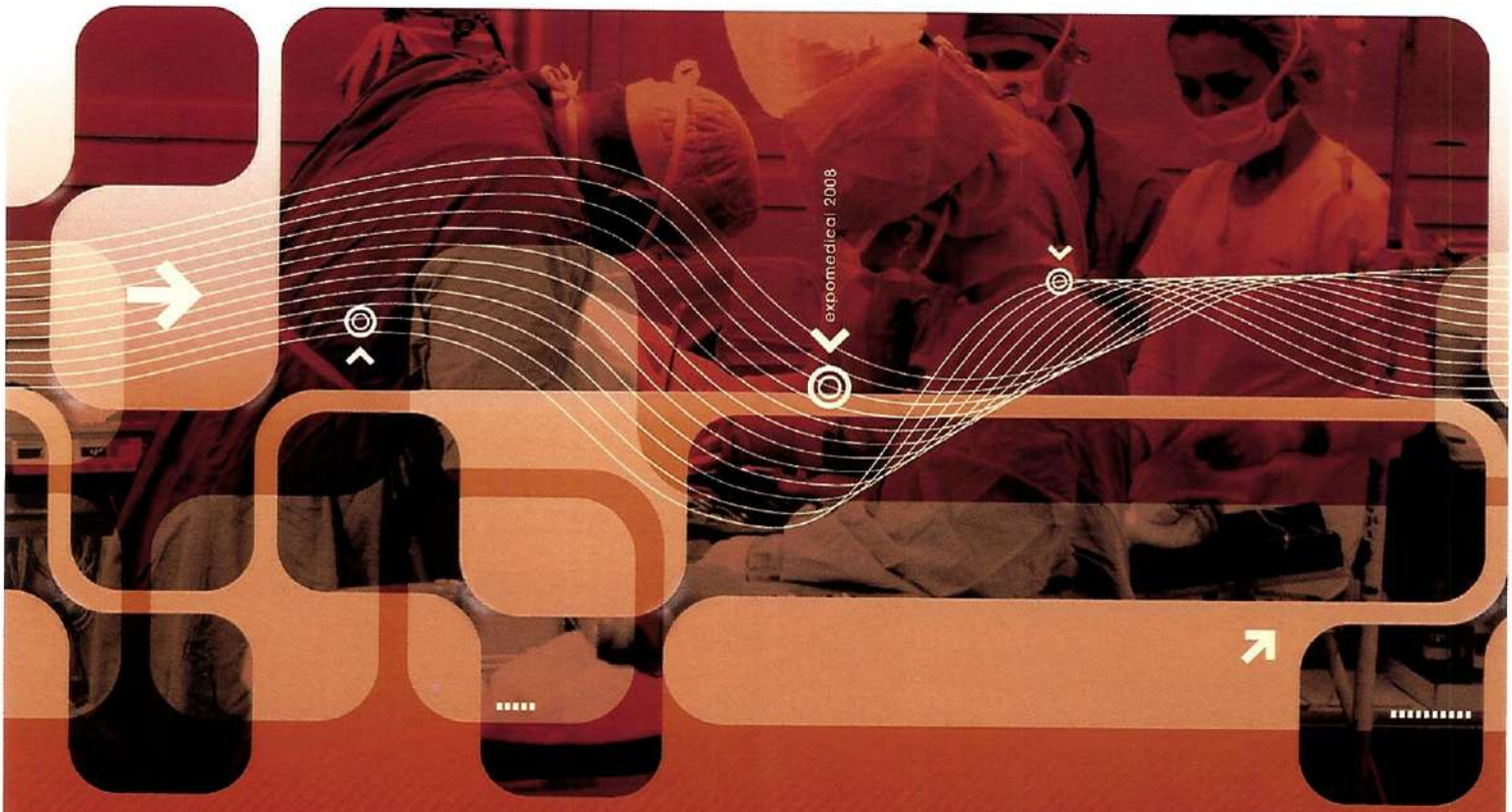
ROSUVAST 5/10/20: Envases conteniendo 28 comprimidos.

Bajo licencia de AstraZeneca

Bagó
Ética al servicio de la salud
www.bago.com.ar
www.rosuvast.com

ExpoMedical 2008

6ta. feria internacional de productos, equipos y servicios para la salud



7mas Jornadas de Capacitación Hospitalaria

11 al 13 de Septiembre 08

Centro Costa Salguero - Buenos Aires - Argentina

Organiza:
MERCOFERIAS S.R.L.

Tel: (54 11) 4799-8087
Skype: expomedical
Fax: (54 11) 4790 6446
info@expomedical.com.ar

www.
expomedical
.com.ar

DIFERENTES RUTAS...
UN MISMO OBJETIVO.

PAXON®
LOSARTAN 50 mg



PAXON® 100
LOSARTAN 100 mg



PAXON® D
LOSARTAN 50 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg



PAXON® D 100/12,5
LOSARTAN 100 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg



PAXON® D 100/25
LOSARTAN 100 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg



CONTROL DE LA HTA
CON PROTECCIÓN DE ÓRGANO BLANCO.

Una línea que ofrece:

- POSIBILIDAD DE TITULACIÓN CON LA DOSIS JUSTA
- DESCENSO SINÉRGICO DE LA PRESIÓN ARTERIAL
- AUMENTO DE LA RESPUESTA ANTIHIPERTENSIVA
- UN SOLO COMPRIMIDO
- ÓPTIMA TOLERABILIDAD

PRESENTACIÓN:
PAXON®-D: Envase calendario (MEMORIPAK®) conteniendo 28 comprimidos recubiertos.
PAXON®-D 100/12.5: Envase calendario (MEMORIPAK®) conteniendo 28 comprimidos recubiertos.
PAXON®-D 100/25: Envase calendario (MEMORIPAK®) conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

PRESENTACIÓN:
PAXON®: Envases calendario (MEMORIPAK®) con 14 y 28 comprimidos recubiertos.
PAXON® 100: Envase calendario (MEMORIPAK®) con 28 comprimidos recubiertos.

GADOR EN CARDIOLOGÍA

VALE + SALUD · RECETARIO SOLIDARIO · IOMA · PAMI 60%

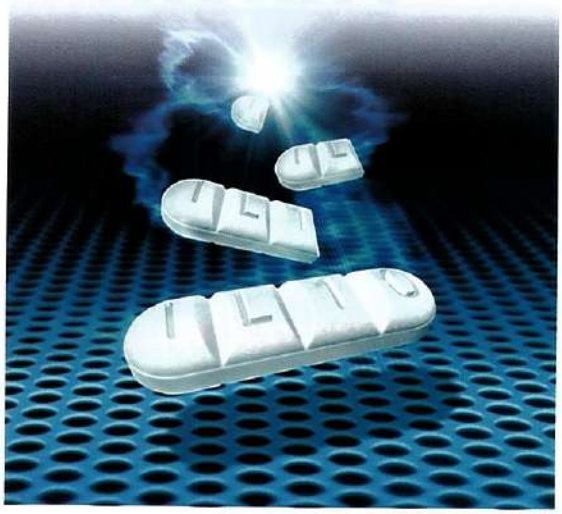
Gador
Al Cuidado de la Vida
http://www.gador.com.ar

ILDUC

Amlodipina 5mg/10mg

Acción antihipertensiva y protección cardiovascular todo el día

- Unica amlodipina multirranurada
- Optima titulación en hipertensión arterial
- Mejora múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Economía en el tratamiento
- Excelente tolerancia



Fórmula:
Ilduc 5 mg:
Cada comprimido ranurado contiene:
Amlodipina 5 mg.
Ilduc 10 mg:
Cada comprimido multirranurado contiene:
Amlodipina 10 mg.

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

PAMI 50%

VALE+ SALUD



IOMA IAPOS IPAM OSEP IPROSS OSECAC

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

Gliocarvedil

Enalapril 10 mg

Carvedilol 12,5 mg

MAYOR COMPLIANCE
para el paciente polimedicado



Facilita el tratamiento
evitando la pérdida de tomas.





- Tratamiento más económico.

LINEA CARDIOLOGICA

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

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

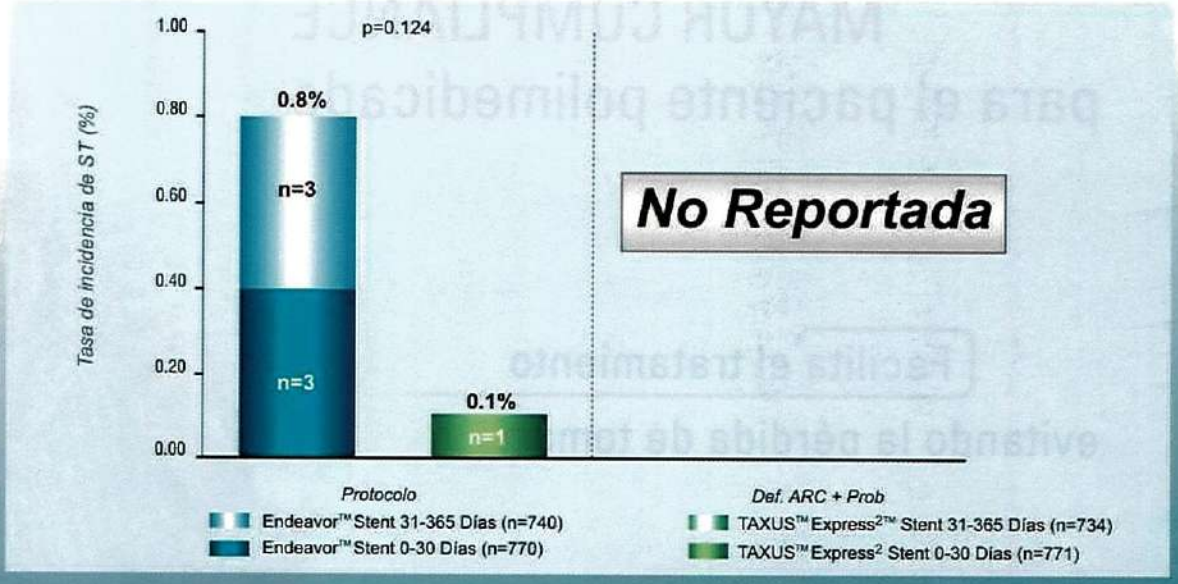
Estudio Endeavor IV

No todos los DES son iguales ...

Boston Scientific

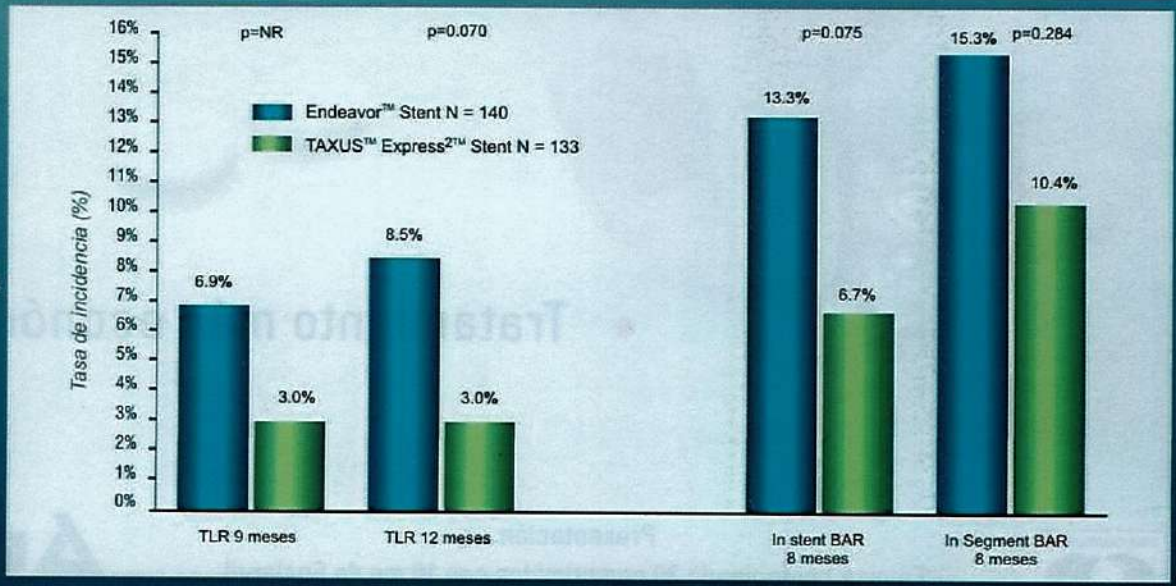
Stent trombosis* a 12 meses No Reportada según criterio de la ARC

Seguridad



La eficacia del stent TAXUS™ es consistente con estudios clínicos centrales previos

Eficacia



Endeavor IV - resultados a 12 meses presentados por el Dr M Leon, TCT 2007. Endeavor es una marca registrada de Medtronic Corp. Endeavor IV es un registro sponsoreado por Medtronic Corp.*No se registró ST adicional en ninguno de los grupos entre 270 y 365 días.
ARC: Academic Research Consortium. TLR: Revascularización de la Lesión Tratada. BAR: Restenosis Angiográfica Binaria.

CV 2331 AR Sp 11/07

EDITORIAL

La coronariografía por tomografía multicorte. ¿Quién debe estar detrás de la consola?

ENRIQUE GURFINKEL

Discutir la especificidad y la sensibilidad de la tomografía multicorte en la identificación de la presencia o ausencia de placas ateroescleróticas es, a nuestro juicio, una discusión absolutamente arcaica.

Con un valor predictivo negativo del 98%, no existe ningún método diagnóstico disponible en la actualidad para eliminar el temor de una persona a enfrentarse prontamente con un accidente cardiovascular.[1]

Una especificidad y una sensibilidad diagnóstica superior al 90% en factibilidad de acertar el grado de obstrucción luminar tal como se aprecia a través de la angiografía invasiva, ha conducido a que el 25% de los hospitales universitarios que disponen de ambos métodos opten por la forma no invasiva en el diagnóstico, y reserven el angiógrafo para la terapia percutánea.[2]

Con la oportunidad de analizar la pared en una disposición tridimensional y a través de reconstrucciones helicoidales, brinda al médico datos sobre la topografía del vaso, una oportunidad única, al momento actual, para identificar el daño ateroesclerótico en diversos segmentos arteriales; un hecho fantástico en un campo en que la angiografía invasiva encuentra una importante limitación diagnóstica.

Discutir hoy el nivel de absorción de radiación emitido por los equipos actuales es también una discusión ajena al buen censo médico.

Muchos profesionales ignoran que cuando solicitan prácticas de medicina nuclear están irradiando de manera muy significativa a sus pacientes, y no es nada infrecuente que estos tengan un estudio por año, o incluso varios en un lapso más breve, ya sea por un supuesto seguimiento o por desconfianza de un estudio, o ciertamente porque fue realizado de manera inapropiada.

Si la absorción de radiación anual tolerable para un ciudadano no debería exceder los 10 milisilvers, y considerando que recibimos naturalmente 4 de estos gracias a la irradiación cósmica, por el simple hecho de vivir o transitar por las ciudades, rodeados de pantallas que ofrecen imágenes de manera cotidiana, de convivir con sujetos fumadores y de deambular por ambientes hospitalarios, un simple tecnecio sestamibi nos agrega 2 más por año, y esta carga permanece como remanente durante los siguientes ocho años. Si estos estudios se repiten sistemáticamente o de manera indiscriminada, la radiación llegará a niveles límites, exponiendo inútilmente a las personas al riesgo de desarrollar una neoplasia.

La tomografía multicorte no es un estudio que deba repetirse indiscriminadamente. Siendo la imagen inapelable, la confirmación de la existencia o ausencia de placas, la distribución de estas o el estado de permeabilidad de los puentes aortocoronarios y sus anastomosis, permiten adecuar el riesgo al cual está expuesto el sujeto de manera mucho más acertada que todas las escalas de riesgo clínicas internacionales que han sido determinadas en el hemisferio norte y tanto se conversa, sabiendo que jamás fueron reproducidas en nuestro medio[3].

Pero todas estas aseveraciones solamente son ciertas o falsas detrás de la consola de comandos.

Una vez que las imágenes han sido captadas, comienza una labor compleja. La gran mayoría de los centros serios de imágenes que poseen esta tecnología guardan un silencio sepulcral en el ambiente de trabajo, con el fin de llevar la concentración del médico a un nivel de excelencia.

La tomografía no es simplemente una emulación angiográfica del árbol coronario. Se analizan decenas de segmentos. Se explora la pared de cada uno de los vasos. Se investiga la posible composición de las placas. Las distancias. La distribución espacial. La relación con los órganos circundantes.[4]

Los hallazgos inesperados consumen un tiempo mayor del imaginable.

La explosión de esta tecnología está llevando a muchos grupos empresarios a instalar equipos en centros de diagnóstico de imágenes ambulatorios, con un limitado número de profesionales adiestrados apropiadamente y remunerados penosamente, y en los cuales, para colmo de males, el número de estudios es exiguo y, por tanto, la experiencia es nula.

Jefe de la Unidad Coronaria y de la Unidad de Dolor Torácico de la Fundación Favaloro.

Jefe del Departamento de Tomografía Multicorte de la Fundación Favaloro.

Dirección postal: Enrique Gurfinkel. Av. Belgrano 1746. 1093 Capital Federal. Argentina.

e-mail: epgurfinkel@ffavaloro.org

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

Es imposible discernir decenas de imágenes sin haber pasado muchas horas diarias detrás de los comandos. Mientras que en los hospitales académicos la consulta con los colegas, aun cuando el paciente sea ambulatorio, es una rutina que se extiende a los departamentos de imágenes, máxime ante la presencia de una lesión ajena al corazón (como hallazgos en el pulmón o, incluso, en las estructuras óseas), los centros de diagnóstico ambulatorios permiten que el cliente se vaya a esperar el resultado de un estudio crítico en su domicilio.

El peligro es mayor cuando son los ojos de médicos radiólogos los que informan datos del árbol coronario. Por lógica razón, estos médicos jamás han pisado una Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios, y algunos, incluso recién recibidos, jamás han hecho siquiera una residencia médica o una concurrencia de cualquier tipo.

¿Cómo puede informar sobre una placa rota alguien que jamás vio a un sujeto con un infarto agudo? ¿Qué sabe ese profesional acerca de la angina microvascular? ¿Con qué bagaje intelectual puede asociar la clínica del paciente con la imagen obtenida? ¿Cómo explora el corazón, sin haber dedicado años a conducir un transductor ecográfico para localizar las cavidades, o sin haber visto y realizado estudios gammagráficos? ¿Con qué coraje llama al médico de cabecera para informarle los datos adquiridos?

La tomografía coronaria multicorte es, junto con la resonancia magnética, el primer paso sólido de un camino maravilloso por transitar.

Se acercan los contrastes nucleares. La fusión de imagen y función. Una revolución tecnológica.

Este es el momento de advertirle al colega que detrás de la maravillosa herramienta está lo más delicado de toda esta historia: el médico. El médico cardiólogo, con todas las letras.

Bibliografía

1. Rubinstein R, Halon DA, Gaspar T y col: Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. Circulation 2007; 115: 1762-1768.
2. Achenbach S, Daniel WG: Current role of cardiac computed tomography. Herz 2007; 2: 32.
3. Gurfinkel E: La antesala del síntoma. *En*: Gurfinkel E (ed): La enfermedad coronaria. Buenos Aires, Ediciones Journal Panamericana 2008 (en prensa).
4. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH y col: American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography: ACCF/AHA 2007 Clinical Expert Consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of The American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 378-402.

Es cosa noble ser bueno. Enseñar a otros a ser bueno no es menos noble, pero mucho menos molesto.

MARK TWAIN

Profilaxis del tromboembolismo venoso. Viejos aspectos y nuevos dilemas

RAMON NICASIO HERRERA

La eficacia de las estrategias para prevenir el tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes hospitalizados con riesgo para esta patología ha sido ampliamente demostrada. Con el reconocimiento de un número creciente de factores de riesgo para la recurrencia del TEV, el análisis clínico se ha tornado complejo. Como la embolia de pulmón continúa siendo la causa evitable más común de muerte intrahospitalaria, se debe mejorar la aplicación de las estrategias de prevención basadas en la evidencia, aunque existen aún controversias en aspectos no resueltos. Debe estimularse la aplicación de programas locales de prevención. También las guías para el uso apropiado de las estrategias de prevención del TEV deberían ser aplicadas y difundidas por todas las sociedades científicas médicas y quirúrgicas.

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 3-10

Palabras clave: Tromboembolismo venoso. Factores de riesgo. Estrategias de prevención.

El tromboembolismo venoso (TEV) representa la tercera causa de muerte en el mundo occidental, precedido por las enfermedades cardiovasculares y el cáncer[1], con una incidencia, en los Estados Unidos de América, de 117 casos por cada 100.000 habitantes/año, y con una prevalencia de 249.000 nuevos casos por año[1,2]. Estas cifras no han variado significativamente en las últimas décadas, aunque se dispone de más exámenes complementarios y se han ampliado los recursos terapéuticos[1].

En la actualidad, el TEV es considerado, desde el punto de vista evolutivo, un proceso patológico crónico con episodios recurrentes.[1] El 30% de los pacientes muere dentro de los 30 días, y uno de cada cinco sufre muerte súbita por embolia de pulmón. Alrededor del 30% de los casos que sobreviven presenta recurrencias tromboembólicas dentro de los 10 años de seguimiento, aunque la mayoría de las recurrencias se producen entre los 6 y los 12 meses posteriores al primer evento[1].

En la actualidad no se conocen las causas que producen las recurrencias tromboembólicas, aunque sabemos que están involucrados la persistencia de los factores de riesgo, los mecanismos genéticos, la presencia de una "memoria venosa" y probablemente la fleboinflamación.[1,3,4-7] Por las mismas razones existe una activa búsqueda de predictores y marcadores de recurrencias, sobre todo al finalizar el tratamiento antitrombótico.[8-11]

Los factores de riesgo para TEV han sido clasificados en tres grandes grupos, de acuerdo con consensos internacionales[13,14]: a) de índole general; b) asociados con procedimientos quirúrgicos; c) asociados con condiciones o procesos médicos. Si bien estas clasificaciones todavía conservan vigencia, la tendencia actual, desde el punto de vista profiláctico, es clasificarlos en transitorios o permanentes, de acuerdo con su persistencia en el tiempo[15]. Además, es necesario considerar que los factores de riesgo, especialmente los permanentes, no tienen solamente una potencialidad estática, entendiendo por tal el que la sumatoria de los mismos incrementa su potencialidad trombogénica[5]. También tienen una potencialidad dinámica, lo cual significa que la mayoría de ellos pueden incrementar su potencialidad trombogénica por sí mismos, además de persistir en el tiempo, como sucede, por ejemplo, con la edad, el índice de masa corporal y el cáncer.[16]

En relación con la presencia de factores de riesgo, un evento tromboembólico venoso puede ser definido como idiopático o secundario.[17,18] Un evento trombótico idiopático no tiene una relación concausal evidente con los factores de riesgo; lo contrario sucede con los eventos tromboembólicos secundarios.

Se entiende que se realiza profilaxis primaria cuando se utilizan medidas farmacológicas, no farmacológicas o combinadas para evitar la producción de un primer evento tromboembólico; se realiza profilaxis secundaria cuando se utilizan medidas farmacológicas,

Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán.
Dirección postal: Ramón Nicasio Herrera. Marcos Paz 796, 3° D. 4000 Tucumán. Argentina
e-mail: nicasioherrera@arnet.com.ar

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

no farmacológicas o combinadas para evitar las recurrencias tromboembólicas.

El TEV representa la causa de muerte más prevenible en pacientes hospitalizados ya que la profilaxis farmacológica reduce el riesgo de embolia de pulmón en el 75% de los pacientes sometidos a cirugía general[19] y en el 57% de los pacientes internados por enfermedades médicas[20].

Los resultados del muy reciente estudio ENDORSE[21], realizado sobre alrededor de 70.000 pacientes reclutados en 32 países, indican que el TEV es una patología universal, que se presenta en el 52% de los pacientes hospitalizados, y cuya profilaxis puede mejorar significativamente, puesto que sólo se instituyó en el 59% de los pacientes quirúrgicos y en el 40% de los pacientes con enfermedades médicas.

Estado actual de la profilaxis farmacológica primaria en pacientes quirúrgicos

A partir de la década del 70, y fundamentalmente como consecuencia de los trabajos de Kakkar y colaboradores[22], se empezó a realizar profilaxis con heparina regular concentrada en los pacientes quirúrgicos. Se estratificó el riesgo de estos pacientes[23] y se comprobó claramente el beneficio de esta modalidad profiláctica. Algunos metaanálisis posteriores confirmaron que el uso de la heparina no fraccionada (HNF) redundó en una reducción significativa de la embolia de pulmón (EP) fatal y no fatal[24] y de las trombosis venosas profundas (TVP) en el 68% de los casos[25].

En la actualidad, la HNF mantiene plena vigencia como droga de primera línea para la profilaxis en pacientes quirúrgicos[26], especialmente en el medio hospitalario en el que la utilización de otros fármacos no resulta accesible por los elevados costos. Por este motivo la HNF fue utilizada por Becker y colaboradores en el estudio PRETEV (sobre el cual se presenta un trabajo en este número de la Revista).

La introducción de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en el mercado farmacéutico amplió el arsenal terapéutico para la realización de profilaxis farmacológica, y estableció la necesidad de efectuar estudios comparativos, en cuanto a seguridad y eficacia, respecto de la HNF.

Indudablemente, las HBPM ofrecen ventajas sobre la HNF.[27] En el metaanálisis de Clagett y colaboradores[25] se demostró una reducción del 80% en la incidencia postquirúrgica de TVP, y en el metaanálisis de Mismetti y colaboradores[19], una disminución del 75% de EP en pacientes hospitalizados.

Cada HBPM debe ser considerada como una droga diferente, por sus diversas propiedades farmacológicas, pero en la práctica clínica no se ha podido demostrar, según metaanálisis realizados al respecto, una clara superioridad de una determinada HBPM sobre las otras.[28-30] Cabe destacar que, si bien tanto la HNF como las HBPM tienen el mismo antídoto (sulfato de protamina), esta droga actúa con más eficacia sobre la HNF porque tan sólo neutraliza el 60% de la actividad anti-Xa de las HBPM[31].

En lo que respecta a los pentasacáridos, el fondaparinux se utiliza de 2,5 a 5 mg s.c. una vez por día, según el peso del paciente, y ha demostrado ser eficaz en la prevención del TEV, aunque no se ha comprobado que sea superior a la enoxaparina.[32] En un metaanálisis que abarcó cuatro estudios para profilaxis en cirugía ortopédica mayor, se comprobó que no existen diferencias entre el fondaparinux y la enoxaparina en relación con la incidencia de EP fatal y de TVP sintomática, aunque se demostró una significativa reducción de la incidencia de TVP totales con fondaparinux[32]. No existen estudios de profilaxis con idraparinux. La gran desventaja que presentan los pentasacáridos es que no tienen un antídoto específico[32].

Los anticoagulantes orales (AO) no han perdido vigencia en la profilaxis del TEV, especialmente en cirugía ortopédica mayor. La modalidad posológica utilizada es la prescripción en dos etapas: la primera etapa consiste en administrar 1-2,5 mg de warfarina diariamente para prolongar el tiempo de protrombina 2-3 segundos hasta el día de la cirugía; en la segunda etapa se administran 2,5-5 mg de warfarina por día, para mantener un RIN entre 2 y 3 durante el postoperatorio.[33]

En un metaanálisis reciente, de Mismetti y colaboradores, que comparó los AO con las HBPM, se demostró que los AO fueron menos efectivos para prevenir el TEV, sin ninguna diferencia significativa en el riesgo de sangrado.[34]

En cuanto a los inhibidores directos de la trombina (IDT), el ximelagatrán (retirado actualmente del mercado por su toxicidad hepática) demostró ser efectivo para la prevención de TEV en algunos estudios[35,36]; presentaba las ventajas de ser administrado por vía oral y no necesitar monitoreo de la coagulación, y la desventaja de no tener antídoto.

El IDT en etapa más avanzada de desarrollo actualmente es el etexilato de dabigatrán. Algunos estudios multicéntricos con pacientes sometidos a cirugía ortopédica han demostrado que es al menos tan eficaz y seguro como la enoxaparina.[37-39]

Entre los inhibidores directos del factor Xa (IDXa), los más estudiados han sido el apixabán y el rivaroxabán. Este último mostró una eficacia y seguridad similar a la enoxaparina en un estudio de tromboprofilaxis en el reemplazo total de cadera; presenta la ventaja de la administración por vía oral, a una única dosis diaria, y además no necesita monitoreo de la coagulación; la desventaja es que no posee antídoto.[40]

Estado actual de la profilaxis no farmacológica primaria en pacientes quirúrgicos

Los métodos no farmacológicos para prevención de

TEV en enfermos quirúrgicos incluyen la deambulación precoz (DP), el uso de vendas elásticas (VE), la compresión elástica graduada (CEG), la compresión neumática intermitente (CNI)[41] y la colocación de filtros permanentes o transitorios en vena cava inferior.

La acción profiláctica de la deambulación precoz y de las diversas modalidades de compresión venosa actúan disminuyendo el estasis sanguíneo y activando la fibrinólisis.[42,43] En el metaanálisis de Clagget y colaboradores[25], la CEG redujo la incidencia de TVP en el 64% de los casos.

Cuando la profilaxis farmacológica está contraindicada y el paciente presenta alto riesgo de producir TEV, se deben colocar, de manera preventiva, filtros en la vena cava inferior.[44,3] Inicialmente, la colocación de filtros en la vena cava inferior se realizaba de manera permanente, pero el estudio multicéntrico de Decousus y colaboradores[45] demostró que los filtros permanentes perdían beneficio a los dos años del implante por la producción de TVP. Esta comprobación motivó el desarrollo de filtros de vena cava inferior transitorios, que pueden ser retirados cuando la profilaxis no es considerada necesaria[46]. Los resultados de esta medida profiláctica han sido, en general, satisfactorios, aunque en nuestro país es una medida poco accesible por su elevado costo.

Estado actual de la profilaxis combinada primaria en pacientes quirúrgicos

Cuando los pacientes que van a ser sometidos a cirugía presentan un riesgo alto o muy alto de producir TEV se prefiere realizar profilaxis combinada.

Combinando la administración de aspirina con ejercicios intraoperatorios y postoperatorios más VE o CNI en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, Sarmiento y colaboradores[47] encontraron una incidencia de EP fatal del 0,13%, de EP no fatal del 0,94% y de TVP del 1,01%. También se combinan con éxito la HNF o las HBPM con las VE, CGE, y la CNI[3].

Un trabajo de Turpie y colaboradores[48] demostró recientemente que el fondaparinux combinado con CNI fue más efectivo que la CNI sola para prevenir TEV en pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal.

Estado actual de la extensión de la profilaxis primaria en pacientes quirúrgicos

Cuando se realiza profilaxis farmacológica primaria en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica mayor, en general es suspendida entre los 7 y los 15 días del postoperatorio, o cuando el paciente es dado de alta. Sin embargo numerosos estudios retrospectivos han reportado una gran incidencia de TEV durante las 4 semanas posteriores al alta.[49]

Por este motivo se realizaron cinco estudios prospectivos randomizados doble ciego en pacientes con reemplazo total de cadera, para evaluar la eficacia y seguridad de la extensión de la trombo profilaxis con diferentes HBPM. En todos los estudios se realizó venografía bilateral antes de que el paciente fuese dado de alta, y una segunda venografía a los 35 días del postoperatorio. Se comprobó una reducción total de eventos tromboembólicos en el 50% de los casos, y no hubo hemorragias mayores durante la extensión de la tromboprofilaxis[49].

En dos metaanálisis realizados para clarificar la relevancia de la venografía como punto final se evaluó también la eficacia y seguridad de la extensión de la tromboprofilaxis en pacientes con reemplazo total de cadera y de rodilla. El primer metaanálisis fue realizado únicamente con HBPM; el segundo incluyó un estudio que realizó profilaxis con HNF[49]. Ambos comprobaron que la eficacia de la reducción de eventos tromboembólicos sintomáticos fue similar a la reducción de TVP asintomáticas, y que la extensión de la tromboprofilaxis es más efectiva en el reemplazo total de cadera que en la cirugía de rodilla. Por otra parte, hubo un significativo exceso de sangrado menor. Los resultados de ambos metaanálisis soportan la evidencia de que las TVP asintomáticas, detectadas por venografía, representan un punto final válido subrogante para las TVP sintomáticas[49].

Para comprobar la eficacia y seguridad de la extensión de la profilaxis con AO se realizaron dos estudios controlados. Los pacientes fueron randomizados en dos grupos: los que recibieron AO hasta ser dados de alta y los que continuaron con anticoagulación hasta cuatro semanas después. Los puntos finales de estos estudios comprobaron la existencia de TEV sintomático o de TVP proximal asintomática por ultrasonografía; se comprobó una reducción significativa del 5,1% al 0,5% de eventos trombóticos en los pacientes tratados con AO, pero existió una mayor incidencia de sangrado mayor en el grupo que recibió AO (5,1% *versus* 0,1%)[49].

Una fuerte evidencia avala el uso de HBPM para la extensión de la tromboprofilaxis en cirugía de reemplazo total de cadera o en cirugía de rodilla, con seguridad y eficacia. No sucede lo mismo con el uso de los AO, ya que existen pocos estudios que, si bien demuestran efectividad, a su vez comprueban mayor incidencia de sangrado mayor.

Hasta el momento se han realizado dos estudios para evaluar la extensión de la tromboprofilaxis en pacientes con cáncer sometidos a cirugía mayor abdominal electiva. El primero de ellos (estudio ENOXACAN[50]) incluyó pacientes que iban a ser sometidos a cirugía por tumores malignos gastrointestinales o genitourinarios. En este estudio se administraron 40 mg de enoxaparina s.c., una vez por día, a todos los pacientes, durante 6 a 10 días; luego los pacientes fueron randomizados para continuar recibiendo enoxaparina por un período adicional de 21 días, o placebo. El primer punto final para valorar la eficacia fue detectar

TVP realizando venografía bilateral entre los días 25 y 31, confirmar EP por métodos imagenológicos, o ambos. La incidencia de TEV fue del 12% en los pacientes que recibieron profilaxis por una semana, y del 4,8% en los que recibieron profilaxis extendida. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto a sangrado mayor o menor.

El segundo estudio (FAME[51]) fue un estudio multicéntrico, controlado y randomizado, que se realizó para investigar la duración óptima de la extensión de la tromboprofilaxis luego de una cirugía abdominal mayor, y comparar la eficacia de recibir una semana *versus* cuatro semanas de 5.000 UI s.c. de dalteparina, una vez por día. De los 590 pacientes sometidos a cirugía abdominal incluidos, 198 fueron operados por tener cáncer o por ser considerados de alto riesgo; los pacientes que recibieron extensión de profilaxis tuvieron una significativa reducción de eventos tromboembólicos comparados con los que recibieron profilaxis por una semana (7,3% *versus* 16,3% respectivamente). En el subgrupo de pacientes con cáncer, la extensión de la profilaxis redujo la incidencia de eventos tromboembólicos del 9,6% al 8,8% y la de TVP proximales, del 10,4% al 2,2% respectivamente.

La tromboprofilaxis prolongada con dalteparina reduce la incidencia de TEV en más de la mitad de los casos cuando se la compara con una semana de profilaxis en pacientes que van a ser sometidos a cirugía oncológica. No hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de sangrado mayor o menor.

Aunque no exista una fuerte evidencia, como en el caso de la cirugía ortopédica, estos estudios sugieren que la extensión de la tromboprofilaxis en pacientes sometidos a cirugía oncológica debe ser realizada.

Estado actual de la profilaxis farmacológica secundaria en pacientes quirúrgicos y con enfermedades médicas

Luego del primer episodio de TVP, las guías internacionales[3] aconsejan anticoagular durante tres meses, cuando el episodio se produjo por factores de riesgo transitorios, y durante seis meses cuando el evento tromboembólico es considerado idiopático. Sin embargo se ha comprobado que existe un porcentaje de recurrencias, estimado en alrededor del 3% al 4% por cada año, en los diez años posteriores.[52] En personas de edad similar que no han padecido TEV, el riesgo de producirlo es de alrededor del 0,1% por año.[52] Luego de un primer episodio de TEV, los pacientes presentan un riesgo de desarrollar recurrencias 40 veces más alto que aquellos que nunca padecieron TEV.[52]

Sin embargo debemos considerar que los pacientes que padecen un primer episodio de TEV constituyen un grupo heterogéneo, y el riesgo de padecer recurrencias tromboembólicas luego de suspender la terapia anticoagulante difiere marcadamente entre ellos.[52] Durante la década pasada se realizaron algunos estudios para demostrar los beneficios de la anticoagulación prolongada. En dos de ellos (el estudio de la Sociedad Torácica Británica y el DURAC I) se demostró un beneficio significativo. Sin embargo, en un estudio de Agnelli y colaboradores y en el estudio DOTAVK no se comprobó el beneficio[53].

El metaanálisis de Pinedé y colaboradores constató que la anticoagulación durante un período de seis meses era más efectiva que durante tres meses, con mayor incidencia de sangrado, y en la revisión de Cochrane y colaboradores se demostró una mejoría en la eficacia con la prolongación de la anticoagulación, pero también con mayor riesgo de sangrado.[53]

En tres estudios (LAFIT[54], PREVENT[55] Y PROLONG[56]) se comparó el beneficio de prolongar la terapia anticoagulante oral en pacientes con TEV idiopático luego de haber completado al menos 3 meses de tratamiento inicial. Aunque el diseño de estos tres estudios fue similar hubo importantes diferencias entre ellos. El estudio LAFIT y el PROLONG utilizaron un RIN de 2 a 3 en el tiempo de prolongación de la profilaxis; el PREVENT, en cambio, utilizó un RIN de 1,5 a 2. Los resultados conjuntos de estos tres estudios indicaron una reducción de recurrencias en el 95% de los casos, con una duplicación del sangrado mayor respecto de los controles[52].

Otros dos estudios randomizados (DURAC II[57] y ELATE[58]) evaluaron la anticoagulación durante largo tiempo en pacientes con TEV; aunque no estudiaron si la terapia anticoagulante había sido suspendida o continuada luego de un primer evento tromboembólico idiopático, sirvieron para complementar los resultados de los tres estudios precedentes[52]. La anticoagulación prolongada incrementa el riesgo de sangrado, con una incidencia del 1% al 2% de sangrado mayor por año.[59] Durante la fase de extensión de la anticoagulación, más del 50% de estos sangrados son atribuibles a los anticoagulantes, con un incremento del sangrado mayor del 0,5% al 1% por año[59].

Comparando los resultados de los estudios PREVENT y ELATE se comprobó que la disminución de la intensidad de la anticoagulación no disminuye la incidencia de sangrado[59]. Si bien estos estudios no fueron diseñados para estudiar muertes por EP o por cualquier otra causa, existe un riesgo relativo de muerte del 0,53% a favor de una estrategia anticoagulante más agresiva[59].

En los pacientes con TEV, el riesgo de recurrencia solamente se reduce durante la extensión de la anticoagulación, y no se mantiene luego de que el tratamiento es suspendido[59].

No existen estudios prospectivos que evalúen predictores de sangrado a largo plazo. Los estudios realizados en este sentido evalúan el riesgo de sangrado en los tres primeros meses de tratamiento[59]. En el estudio ISCOAT[60] la media de seguimiento fue de un

año. En el de Beyth y colaboradores[61] se evaluó el índice predictivo de sangrado acumulativo a cuatro años. Del análisis conjunto de estos estudios es razonable asumir que el riesgo de sangrado puede declinar luego de los primeros años[62], pero sabemos que el predictor más probable de sangrado es la edad mayor de 65 años. Esta especulación no sería válida entonces para los pacientes mayores de esta edad que presentan un primer episodio de TEV[63].

Analizando críticamente los resultados de seguridad y eficacia de los estudios comentados, es probable que la decisión para establecer una anticoagulación prolongada deba ser personalizada, estableciéndose subgrupos de alto riesgo; y, en este sentido, los hombres mayores de 65 años con antecedentes tromboembólicos, con trombofilia o con cáncer, que desarrollan como primer evento trombótico una TVP proximal o EP, que presentan un primer evento tromboembólico idiopático, o quienes al suspender el tratamiento presentan D-dímeros elevados o trombos residuales, representan un subgrupo de alto riesgo. Por el contrario, las mujeres menores de 65 años, sin antecedentes tromboembólicos, sin trombofilia o cáncer, y que desarrollan como primer evento trombótico una TVP distal con factores de riesgo transitorios, sin D-dímeros elevados y sin trombosis residual después del tratamiento, constituirían un grupo de bajo riesgo[59].

En un metaanálisis de Iorio y colaboradores[64] se evaluó la seguridad y la eficacia de realizar el tratamiento inicial del TEV reemplazando los AO con HBPM, constatándose que administrar HBPM durante tres meses es efectivo y seguro, y que ésta puede ser considerada una alternativa válida cuando los AO están contraindicados y su administración es problemática.

El estudio CLOT[65] ha demostrado que, en pacientes con cáncer, prolongar la tromboprofilaxis utilizando inicialmente un mes dalteparina 200 UI s.c. por kg, una vez al día, seguida por la administración de 150 UI s.c. por kg una vez al día durante cinco meses, es más efectiva que los AO, reduciendo el porcentaje de recurrencia tromboembólica en el 52% de los casos; la mejoría en la eficacia no se asoció con un incremento en el riesgo de sangrado.

Estado actual de la profilaxis no farmacológica secundaria en pacientes quirúrgicos y con enfermedades médicas

No existe evidencia sobre el beneficio del uso de métodos de compresión venosa por largo tiempo como profilaxis secundaria para la prevención de recurrencias.[3] En general, se asocia con métodos farmacológicos.

En lo que respecta a los filtros de vena cava inferior, deben ser colocados de manera permanente.[15] Existen estudios que sugieren que no aporta beneficio adicional la colocación de filtros en vena cava inferior en pacientes que toleran la terapia anticoagulante.[66]

Estado actual de la profilaxis farmacológica primaria en pacientes con enfermedades médicas

Si bien desde hace tiempo se sabe que uno de cada cuatro pacientes hospitalizados por razones médicas puede desarrollar TEV, y que la profilaxis con heparinas es efectiva para prevenirlo[67], recién en la última década se ha tomado conciencia de la importancia de estratificar el riesgo de estos pacientes, para poder realizar una adecuada tromboprofilaxis primaria.[68]

Existen algunos *scores* disponibles que clasifican los factores de riesgo en relación con factores inherentes del paciente, de la enfermedad y de la situación clínica del enfermo, y sobre todo con la presencia de cáncer y el tipo de tratamiento instituido.[68] El estudio SIRIUS[69] demostró el efecto acumulativo de los factores de riesgo en pacientes con enfermedades médicas; el 60% de los pacientes con TVP tenían más de un factor de riesgo confirmado, y sólo el 18% del grupo control los tenía. Otros estudios[70,71] comprobaron que la incidencia de TEV aumenta en relación con el número de factores de riesgo presentados por el paciente. Estos hallazgos son importantes porque también se informó que el 80% de los pacientes hospitalizados presenta al menos tres factores de riesgo reconocidos.[70]

El metaanálisis de Mismetti y colaboradores avaló el uso de la HNF y de las HBPM para efectuar profilaxis primaria en pacientes con enfermedades médicas.[72] Otros estudios, como el MEDENOX[73] y el PREVENT[74] demostraron la eficacia y la seguridad de diferentes HBPM comparadas con placebo, y el estudio PRINCE[75] comparó la enoxaparina *versus* HNF, comprobando también beneficio. El estudio ARTEMIS[76], comparando fondaparinux con placebo, demostró una reducción significativa de TVP asintomática sin causar mayor sangrado.

Estado actual de la profilaxis no farmacológica en pacientes con enfermedades médicas

Pocos estudios han evaluado la eficacia de los métodos de compresión venosa para prevenir TEV en pacientes con enfermedades médicas. Un estudio realizado en pacientes con *stroke* agudo sugirió que el porcentaje de TVP detectado por venografía, entre los 7 y 9 días posteriores al evento, fue más bajo que cuando se utilizó CEG con respecto a los controles, pero sin significación estadística.[77]

En la actualidad, las guías internacionales[3] recomiendan el uso de métodos no farmacológicos en los pacientes médicos con riesgo de TEV cuando la terapéutica anticoagulante está contraindicada.

Estado actual de la extensión de la profilaxis farmacológica en pacientes con enfermedades médicas

En términos generales, la duración de la profilaxis farmacológica en pacientes con enfermedades médicas

se extiende entre 6 y 12 días, o hasta que el paciente es dado de alta, aunque se ha observado que luego de suspender la profilaxis se producían eventos tromboembólicos. Por ejemplo, en el estudio MEDENOX se comprobaron ocho eventos tromboembólicos adicionales entre los días 15 y 110 posteriores al alta. En el estudio PREVENT fueron constatados cinco casos adicionales de TEV sintomáticos en el seguimiento hasta el día 90, comparados con el seguimiento hasta el día 21, en el grupo que utilizaba dalteparina. En el estudio ARTEMIS se constataron 4 casos de EP en la rama que utilizó fondaparinux. En el estudio de Goldhaber y colaboradores[78] se constataron 13 muertes por EP, 11 de las cuales se produjeron a pesar de que los pacientes recibían profilaxis, lo cual ha sugerido que una profilaxis inadecuada es tan perjudicial como la suspensión de la profilaxis.

Todos esos resultados motivaron la realización de estudios de extensión de tromboprofilaxis en pacientes médicos. El estudio FRONTLINE[79] reclutó 4.000 enfermos con cáncer, médicos y quirúrgicos. Cuando la profilaxis fue prescripta, se extendió durante más de 90 días en pacientes que recibían tratamiento quimioterápico, y profilaxis indefinida en aquellos pacientes con cáncer avanzado y tratamiento quimioterápico. El estudio comprobó que el 50% de los cirujanos encuestados prescribía profilaxis, en tanto que sólo el 5% de los oncólogos lo hacía.

En la actualidad se encuentra en desarrollo el estudio EXCLAIM[80] que reclutó 4.800 pacientes, con 40 o más años de edad, con enfermedades médicas, para comparar la eficacia y seguridad de la administración, en pacientes externados, de enoxaparina 40 mg s.c./día, durante 28 días *versus* placebo. Ambas ramas recibirán, durante su internación, profilaxis previa con enoxaparina durante 10 días. La incidencia de TVP se comprobará mediante ultrasonografía bilateral, y la de EP por Scan V/Q o tomografía computarizada. El punto final secundario será comparar la eficacia de la extensión de la profilaxis, evaluando a los 3 meses la incidencia de TEV sintomático, y la mortalidad a los 3 y 6 meses; la seguridad será evaluada por la incidencia de hemorragias durante los meses de seguimiento.

Es necesario enfatizar, como proponen Becker y colaboradores, la necesidad de concientizar a los cardiólogos acerca de la importancia de realizar una adecuada profilaxis primaria y secundaria con el fin de disminuir la incidencia y la prevalencia del tromboembolismo venoso.

SUMMARY

PROPHYLAXIS OF VENOUS THROMBOEMBOLISM. OLD ASPECTS, NEW DILEMMAS

The efficacy of prophylactic strategies to prevent venous thromboembolism (VTE) in at risk hospitalised patients has been well demonstrated. With the recognition of an increasing number of risk factors for recurrence, the picture becomes increasingly complex. Because pulmonary embolism remains the most common preventable cause of in hospital death, evidence based thromboprophylaxis should be better. Many controversial exist regarding unresolved issues. Work is needed to improve prevention of VTE in hospitalised patients. Local programmes are effective and should be promoted. Guidelines supporting the appropriate use of prophylactic strategies should be endorsed by all medical and surgical societies.

Key words: *Venous thromboembolism. Risk factors. Prophylactic strategies.*

Bibliografía

1. Heit JA: Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. J Thromb Haemost 2005; 3: 1611-1617.
2. Sorensen HT: Venous thromboembolism and the concepts of the incidence and mortality. J Thromb Haemost 2007; 5: 690-691.
3. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA y col: Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 338S-400S.
4. Reitsma P, Rosendaal F: Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: The Leiden Thrombophilia Study. J Thromb Haemost 2004; 2: 619-622.
5. Anderson F, Wheeler H: Physician practices in the management of venous thromboembolism. A community-wide survey. J Vasc Surg 1992; 15: 707-714.
6. Fox E, Kahn S: The relationship between inflammation and venous thrombosis. Thromb Haemost 2005; 94: 362-365.
7. Eriksson E, Karlof E, Lundmark K y col: Powerful inflammatory properties of large vein endothelium in vivo. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 723-728.
8. Murin S, Romano P, White R: Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. Thromb Haemost 2002; 88: 407-414.
9 Prandoni P, Lensing A, Prins M y col: Residual vein thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. Thromb Haemost 2001; 86 (Suppl): OC 851.
10. Palareti G, Legnani C, Cosme C y col: Risk of venous thromboembolic recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. Thromb Haemost 2002; 87: 7-12.
11. Hron G, Eichinger S, Weltermann A y col: Prediction of recurrent venous thromboembolism by the activated partial thromboplastin time. J Thromb Haemost 2006; 4: 752-756.
12. Altman R, Scazziota A, Rouvier J: Los mecanismos de la trombosis. *En*: Altman R y col: Trombosis (Tomo I). Fisiología, mecanismos de enfermedad y tratamiento. Buenos Aires, Librería Akadia Editorial 2005; pp 101-122.
13. Haas S: European consensus statement on the prevention of venous thromboembolism. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1993; 4: 55-58.
14. Alpert J, Dalen J: Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. Prog Cardiovasc Dis 1994; 36: 417-422
15. White H, Murin S: Is the current classification of venous thromboembolism acceptable? No. Thromb Haemost 2004; 2: 2262-2263.
16. Heit J, Silverstein M, Mohr D y col: The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Thromb Haemost 2001; 86: 452-463.
17. Kearon C: Natural history of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107: 1-22.
18. Baglin T, Luddington R, Brown K y col: Incidence of recur-

rent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. Lancet 2003; 362: 523-526.
19. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY y col: Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg 2001; 88: 913-930.
20. Dentali F, Douketis JD, Gianni M y col: Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med 2007; 146: 278-288.
21. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, for the ENDORSE Investigators: Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008; 371: 387-394.
22. Kakkar W, Corrigan T, Spindler J y col: Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery: a double-blind, randomized trial. Lancet 1972; 2: 101-106.
23. Rouvier J, Scazziota A: Los factores de riesgo y la predisposición a la trombosis. *En*: Altman R. y col: Trombosis (Tomo I). Fisiología, mecanismo de enfermedad y tratamiento. Buenos Aires, Librería Akadia Editorial 2005; pp 173-246.
24. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S y col: Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med 1988; 318: 1162-1173.
25. Clagett GP, Anderson FA Jr, Geerts WH y col: Prevention of venous thromboembolism. Chest 1998; 14: 531S-560S.
26. Tooher R, Middleton P, Pham C y col: A systematic review of strategies to improve prophylaxis for venous thromboembolism in hospitals. Ann Surg 2005; 41: 397-415.
27. Pérez-Requejo JL: Las heparinas regulares no fraccionadas y las heparinas de bajo peso molecular. *En*: Altman R. y col: Trombosis (Tomo I). Fisiología, mecanismo de enfermedad y tratamiento. Buenos Aires, Librería Akadia Editorial 2005; pp 333-335.
28. Planes A, Vochelle N, Fagola M y col: Comparison of two low molecular weight heparins for the prevention of postoperative venous thromboembolism alter elective hip surgery. Reviparin Study Group. Blood Coag Fibrinol 1998; 9: 499-505.
29. Planes A, Samama MM, Lensing AW y col: Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement. Comparison between two low-molecular-weight heparins, tinzaparin and enoxaparin. Thromb Haemost 199; 81: 22-25.
30. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD y col: A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractioned heparin in the treatment of venous thromboembolism. Arch Intern Med 2000; 160: 181-188.
31. Woltz M, Weltermann A, Nieszpaur-Los M y col: Studies on the neutralizing effects of protamine on unfractionated and low molecular weight heparin (Fragmin) at the site of activation of the coagulation system in man. Thromb Haemost 1995; 73: 439-443.
32. Luciardi HL, Berman S: Los pentasacáridos. *En*: Altman R. y col: Trombosis (Tomo I). Fisiología, mecanismo de enfermedad y tratamiento. Buenos Aires, Librería Akadia Editorial 2005; pp 359-373.
33. Francis CW, Marder VJ, Evarts CM y col: Two-step warfarina: prevention of postoperative venous thrombosis without excessive bleeding. J Am Med Acad 1983; 249: 374-378.
34. Mismetti P, Laporte S, Zufferey P y col: Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. J Thromb Haemost 2004; 2: 1058-1070.
35. Eriksson BI, Arfwidsson AC, Frison L y col: Dose-ranging study of the oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran, and its subcutaneous form, melagatran, compared with dalteparin in the prophylaxis of thromboembolism after hip or knee replacement: METHRO I. Thromb Haemost 2002; 87: 231-237.
36. Eriksson BI, Bergqvist D, Kalebo P y col: Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism alter total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. Lancet 2002; 360: 1441-1447.
37. Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR y col, for the BISTRO II Study Group: A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. J Thromb Haemost 2005; 3:103-111.
38. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N y col: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolis after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2007; 370: 949-956.
39. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N y col, for the RE-MODEL Study Group: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolis after total knee replacement: The RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost 2007 (Aug 24) (Epub ahead of print).
40. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE y col: A once-daily, oral, direct factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939) for thromboprophylaxis after total hip replacement. Circulation 2006;114: 2374-2381.
41. Brizzio EO: La compresión en las trombosis venosas superficiales y profundas. Rev Iberoamer Tromb Hemostasia 2001; 14: 104-108.
42. Agu O, Hamilton G, Baker D: Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. Br J Surg 1999; 86: 992-1004.
43. Zajkowski PJ, Proctor MC, Wakelield TW y col: Compression stocking and venous function. Arch Surg 2002; 137: 1064-1068.
44. Page Y, Decousus H, Tardy B y col: Criteria for prophylactic caval interruption in venous thromboembolism: a survey. Am Rev Respi Dis 1993; 147 (Suppl:A): 1001 abstract.
45. Decousus H, Leizoroviez A, Parent I y col: A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1998; 338: 409-415.
46. Imbertí D, Bianchi M, Farina A y col: Clinical experience with retrievable vena cava filters: results of a prospective observational multicenter study. Thromb Haemost 2005; 3: 1370-1375.
47. Sarmiento A, Gosgawi AD: Thromboembolic prophylaxis with the use of aspirin, exercise, and graded elastic stockings or intermittent compression devices in patients manager with total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 1999; 81: 339-346.
48. Turpie AGG, Bauer KA, Caprini JA y col, on behalf of the Apollo investigators: Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison. J Thromb Haemost 2007; 5: 1854-1861.
49. Kher A, Samama MM: Primary and secondary prophylaxis of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparins: prolonged thromboprophylaxis, an alternative to vitamin K antagonists. J Thromb Haemost 2005; 3: 473-481.
50. Barqgvist D, Agnelli G, Cohen AT y col, for the ENOXACAN II investigators: Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin alter surgery for cancer. N Engl J Med 2002; 346: 975-980.
51. Rasmussen MS, Wille-Jorgense P, Jorgensen IN y col: Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight

heparin (dalteparin) following major abdominal surgery for malignancy. Blood 2003; 102: abstract 186.
52. Kearon C: Indefinite anticoagulation after a first episode of unprovoked venous thromboembolism: yes. J Thromb Haemost 2007; 5: 2330-2335.
53. Schulman S: Unresolved issues in anticoagulant therapy. J Thromb Haemost 2003; 1: 1464-1470.
54. Kearon C, Gent M, Hirsh J y col: A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med 1999; 340: 901-907.
55. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson R y col for the PREVENT investigator: Long-term, low-intensity warfarin therapy for prevention of recurrent venous thromboembolism. N Eng J Med 2003; 348: 1425-1434.
56. Palareti G, Cosme B, Legnani C y col: D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med 2006; 355: 1780-1789.
57. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M y col: The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med 1997; 336: 393-398.
58. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ y col: Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003; 349: 631-639.
59. Baglin T: Unprovoked deep vein thrombosis should be treated with long-term anticoagulation – no. Thromb Haemost 2007; 5: 2336-2339.
60. Palareti G, Leali N, Cocheri S y col: Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. Lancet 1996; 348: 423-428.
61. Beyth, Quinn LM, Landefeld CS: Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med 1998; 105: 91-99.
62. Hirsh J, Lee AY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. Blood 2002; 99: 3102-3110.
63. Rosendaal FR, van Hylekama Vlieg A, Doggen CJ: Venous thrombosis in the elderly. J Thromb Haemost 2007; 5(Suppl I): 310-317.
64. Iorio A, Guercina F, Pini M: Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. J Thromb Haemost 2003; 1: 1906-1913.
65. Lee AYY, Levine MN, Baker RI y col, for the CLOT Investigators: Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003; 349: 146-153.
66. Billett HH, Jacobs LG, Madsen EM y col: Efficacy of inferior vena cava filters in anticoagulated patients. J Thromb Haemost 2007; 5: 1848-1853.
67. Cohen AT, Edmondson RA, Phillips MJ y col: The changing pattern of venous thromboembolic disease. Haemostasis 1996; 26: 65-71.
68. Zakai NA, Weight J, Cushman M: Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. J Thromb Haemost 2004; 2: 2156-2161.
69. Samama MM: An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: SIRIUS study. Arch Intern Med 2000; 160: 3415-3420.
70. Anderson Jr FA, Wheeler HB, Goldberg RJ y col: A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch Intern Med 1991; 151: 933-938.
71. Anderson Jr FA, Wheeler HB, Goldberg RJ y col: The prevalence of risk factor for venous thromboembolism among hospital patients. Arch Intern Med 1992; 152: 1660-1664.
72. Mismetti P, Laporte-Smitsidis S, Tardy B y col: Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. Thromb Haemost 2000; 83: 14-19.
73. Samama MM, Cohen AT, Dramon JY y col, for the Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin study group: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely III medical patients. N Engl J Med 1999; 341: 793-800.
74. Cohen AT, Turpie AG, Leizorovicz A y col, for the PREVENT Medical Thromboprophylaxis study group: Thromboprophylaxis with dalteparin in medical patients: which patients benefit? Vasc Med 2007; 12: 123-127.
75. Kleber FX, Uit C, Vogel G y col, for the PRINCE study group: Randomised comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. Am Heart J 2003; 145: 614-621.
76. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS y col, for the ARTEMIS investigators: Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. Br Med J 2006; 332: 324-329.
77. Muir KW, Watt A, Baxter G y col: Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM 2000; 9: 359-364.
78. Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC: New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. Chest 2000; 118: 1680-1684.
79. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM y col: Venous thrombosis in cancer patients: insights form the FRONTLINE survey. Oncologist 2003; 8: 381-388.
80. Hull RD, Schellong SM, Tapson y col: Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility methodology for the EXCLAIM study. J Thromb Thrombol 2006; 22: 31-38.

La más aguada de las tintas es más confiable que la mejor memoria.

PROVERBIO CHINO

Tratamiento de la enfermedad cardiovascular trombótica. Replanteo del riesgo-beneficio

RAUL ALTMAN*, OSCAR VIDAL†

El sistema hemostático es un proceso fisiológico que previene la hemorragia y mantiene el balance entre la formación de un coágulo y la fluidez de la sangre. Después de una injuria endotelial, las plaquetas se adhieren al subendotelio expuesto y son activadas por agonistas liberados *in situ* que estimulan la formación de trombina, contribuyendo a la hemostasia. En la patología arterial, el coágulo se forma sobre la ruptura de un ateroma cuyo crecimiento dependerá de la subsecuente activación plaquetaria, de la concentración de trombina en la superficie del coágulo y de los cambios locales en la velocidad del flujo sanguíneo. Por lo tanto, el crecimiento de un coágulo puede ser inhibido bloqueando la trombina unida al trombo, o inhibiendo la función plaquetaria. Siendo la trombina el activador más potente de la plaqueta, la inhibición de la trombina puede prevenir también la activación plaquetaria. La terapéutica consigue su efecto directamente inhibiendo la actividad de la trombina o de la función plaquetaria, pero la inhibición de una de ellas puede afectar simultáneamente a la otra actividad. La aspirina y el clopidogrel son los pilares de la terapéutica antiplaquetaria para las enfermedades arteriales, y junto con la heparina constituyen el principal tratamiento de los síndromes coronarios agudos. La aspirina, a pesar de sus limitaciones, es considerada el estándar de oro para la terapéutica antitrombótica en la patología arterial. Por actuar a nivel de receptores diferentes, la administración conjunta de aspirina y clopidogrel incrementa la inhibición plaquetaria, aunque todavía se discute si el tratamiento combinado es mejor que la aspirina sola en la prevención de la trombosis. En realidad, los nuevos antiplaquetarios y anticoagulantes orales (antitrombina, antifactor X activado) así como las terapéuticas múltiples que afectan la hemostasia primaria o la combinación de antiplaquetarios y anticoagulantes, son tratamientos más agresivos que los realizados con aspirina, heparina o anticoagulantes dicumarínicos. Los tratamientos antitrombóticos combinados presentan un incremento del riesgo y se asocian con una mayor incidencia de hemorragias, especialmente en pacientes de edad avanzada, en aquellos con patologías hepáticas o renales, y en pacientes que necesitan revascularización temprana. Las nuevas monoterapias o las combinaciones de agentes antiplaquetarios (clopidogrel o prasugrel más aspirina) presentan una mayor tendencia hemorrágica que el tratamiento con aspirina sola. En este trabajo se discutirá también la posibilidad de que las drogas antitrombóticas incrementen el riesgo de trombosis, en lugar de prevenirla (efecto paradojal).

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 11-20

Palabras clave: Riesgo-beneficio. Enfermedad cardiovascular trombótica. Sistema hemostático. Terapia antitrombótica.

El sistema hemostático es un mecanismo fisiológico que mantiene indemne al endotelio, evitando la hemorragia y reparando las injurias extrínsecas o las que lesionan al endotelio vascular. Cuando se produce una injuria endotelial, las plaquetas, en nanonésimas de segundo, se adhieren al colágeno subendotelial a través de diversas adhesinas, se activan, se agregan, y liberan localmente agonistas que reclutan más plaquetas, y se generan pequeñas cantidades de trombina que potencian aún más la agregación plaquetaria, formándose localmente fibrina, que contribuye a la constitución del tapón hemostático.[1,2]

Además de detener la hemorragia, formando el tapón hemostático, las plaquetas desempeñan un papel importante en el reclutamiento de otras células sanguíneas, así como en la integridad endotelial, la cicatrización, la inflamación y algunos procesos patológicos, como la ateroesclerosis, la inflamación y el rechazo de los trasplantes.[2]

* Centro de Trombosis de Buenos Aires. Magister en Trombosis, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán. Unidad Docente Buenos Aires.

† Sección Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Italiano de La Plata, Buenos Aires.

Dirección postal: Falta.

e-mail: draltman@arnet.com.ar

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

En la patología arterial, la formación de un trombo está relacionada con la ruptura de una placa ateromatosa inestable, o con erosiones de su superficie, o con alteraciones hemorreológicas en la cara más distal del ateroma. Las plaquetas adheridas a la lesión y la formación de trombina local determinan la formación del trombo.

Cabe aclarar que la formación de trombina es independiente, ya se trate de un tapón hemostático o de un trombo, pero aunque no es pasible de una medición local, valoraciones indirectas indican que la formación de trombina en un trombo es enormemente superior a la formación en un coágulo hemostático. La trombina siempre forma fibrina, y su generación fuera de la función hemostática es patológica.

Cuando comienza la formación de un trombo en el sector arterial, su crecimiento depende de la adhesividad plaquetaria y su posterior agregación (trombo plaquetario), iniciándose la generación de trombina en su superficie, la formación de fibrina y cambios locales del flujo sanguíneo. Por lo tanto el crecimiento del trombo puede ser detenido, ya sea inhibiendo la función plaquetaria y/o inhibiendo la trombina unida al trombo.

Los inhibidores específicos, directos o indirectos, de la trombina y las drogas inhibidoras del factor X activado (FXa) actúan mediante un mecanismo que inhibe la formación o la actividad de la trombina generada: bloquea su actividad trombogénica, frenando el crecimiento del trombo. Los antiplaquetarios inhiben la capacidad de la plaqueta para adherirse y/o agregarse al endotelio lesionado.

La trombina es uno de los más potentes activadores plaquetarios, y por intermedio de sus inhibidores directos e indirectos se puede prevenir su activación. Por lo tanto, si utilizamos antitrombínicos o antiplaquetarios que afecten individualmente una de las funciones también estamos interviniendo sobre la otra función.[3]

Los mecanismos de la hemostasia normal y el mecanismo de la trombosis

Considerar que el mecanismo de la hemostasia difiere del mecanismo de la trombosis, y que podría afectarse este último sin afectar aquel, es instalarse en un terreno meramente especulativo.[4]

Técnicamente, la exposición del factor tisular (FT) de la pared vascular a la circulación general es un riesgo trombogénico.[5] Es sabido que el FT es un componente de las membranas celulares que se encuentra en la superficie de las placas ateromatosas lesionadas. Las células musculares lisas, las células espumosas, los monocitos y las células apoptósicas también contribuyen a la formación del FT.

La placa ateromatosa lesionada contiene la suficiente cantidad de FT como para iniciar localmente la generación de trombina. Las micropartículas de las plaquetas activadas y de las células apoptósicas contribuyen a la oclusión trombótica aguda.[6,7]

Las micropartículas parecen jugar un papel dominante en la formación de fibrina y en la propagación del trombo, ya que el FT en la sangre puede estar encriptado, situación en la que no puede causar trombosis en ausencia de estímulos específicos.[6]

La hemostasia normal se produce en minutos, y las pequeñas cantidades de FT generado se acumulan en el sitio de la lesión para formar el tapón hemostático. En la trombosis, en cambio, también se forma el tapón en minutos, o en el curso de horas, mientras que grandes volúmenes de sangre circulan durante su crecimiento, contribuyendo a la concentración *in situ* de cantidades importantes de factor tisular. Por lo tanto, según Hoffman y colaboradores[8], el FT circulante desempeña un papel importante en el desarrollo de una trombosis y un papel secundario en la hemostasia.

Una vez que las plaquetas son activadas, disparan el mecanismo de *flip-flop*, movimiento que expone externamente la capa de fosfolípidos que se encuentra en el interior de su membrana, principalmente la fosfatidilserina que, junto con la decriptación y la exposición del FT, contribuye a la hemostasia local[9], aunque la importancia de este mecanismo plaquetario no está aún bien definida. Las plaquetas, el FVIIa y otros agonistas (ácido araquidónico, colágeno, ADP) pueden inducir la generación de trombina independientemente del mecanismo del FT y contribuir a la hemostasia normal[1] que, como ya se ha dicho, es un proceso local limitado por varios factores, que comienza cuando se forman 10-20 nmol/L de trombina, actividad inicial necesaria para la formación del tapón hemostático[10].

En las lesiones en las que la hemostasia fisiológica actúa sobre un vaso que mantiene su permeabilidad, el flujo de la sangre que sale al exterior (o se vuelca en una cavidad orgánica) hace que la exposición del FT sea significativamente menor que en un ateroma roto, siendo también menor la generación de trombina. Por eso el mecanismo de hemostasia es un proceso limitado a un área. Esa limitación se debe a que las cantidades de FT expuestas son relativamente bajas en un área pequeña de la pared vascular, a la dilución de activadores por el flujo sanguíneo en un vaso no ocluído y a la inhibición local del complejo FT/FVIIa por su inhibidor, el factor inhibidor de la coagulación extrínseca (TFPI), y por otros inhibidores naturales del sistema de coagulación, como la acción de la antitrombina que se une a la trombina formando el complejo trombina-antitrombina, sin actividad procoagulante. El tapón hemostático está protegido de la lisis por un inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI-1) que, al frenar el mecanismo fibrinolítico del activador tisular del plasminógeno (t-PA), evita la liberación de la trombina unida a la malla de fibrina.

En la trombosis arterial localizada sobre una placa de ateroma, la inflamación contribuye a su fisuración[11], y el FT expuesto por la placa, sumado a la expresión de

FT por las células espumosas y los monocitos, concentra sobre ella cantidades mayores de FT que las que se producen para un tapón hemostático. Este aumento local del complejo FT/FVIIa produce la generación de trombina y una fuerte activación plaquetaria.

El estasis en una arteria coronaria total o parcialmente ocluida, que conlleva una disminución del flujo sanguíneo, y los factores activados que están alrededor del trombo, así como la trombina unida a la fibrina que se libera por el efecto lítico local, sufren menor dilución, de modo que la trombina está más concentrada y puede inducir una nueva formación de trombos. En la isquemia silente y en la angina inestable, el mecanismo fibrinolítico, al actuar sobre el trombo, libera trombina unida a fibrina, contribuyendo al crecimiento del mismo.[12] El inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) también contribuye al crecimiento del trombo. Existe una relación directa entre los valores aumentados del TAFI en la enfermedad coronaria y el riesgo de trombosis arterial.[13] Por lo tanto, cuantitativamente diferentes, las medicaciones que potencialmente eviten el mecanismo de trombosis también serán importantes inhibidores de la hemostasia, favoreciendo la tendencia hemorrágica.

La terapéutica antitrombótica

La heparina junto con la aspirina, el clopidogrel y el dipiridamol, son las principales terapéuticas en la enfermedad arterial, y los primeros constituyen la primera línea de tratamiento en los episodios coronarios agudos en la actualidad. Numerosos trabajos publicados han demostrado el beneficio de la aspirina en la profilaxis de la trombosis en la enfermedad coronaria, y durante años ha sido considerada el *gold standard* de la terapéutica antitrombótica arterial, aun conociendo sus limitaciones.[14]

Con el propósito de incrementar la potencia inhibitoria de la agregación plaquetaria de la aspirina, se la ha asociado con clopidogrel, ya que actúan sobre distintos mecanismos de la activación plaquetaria. El riesgo-beneficio (sangrado *versus* prevención trombótica) de esta asociación terapéutica, comparado con el uso de la aspirina sola, aún está en discusión.[15-17] Cuando se utiliza una combinación de drogas antiplaquetarias concomitantemente con anticoagulantes, el tratamiento antitrombótico puede estar muy potenciado, pero el riesgo de sangrado[18-20] puede estar aumentado, especialmente en los pacientes añosos y en aquellos casos de revascularización temprana[21]. Por ello, más allá de los potentes efectos antitrombóticos de una medicación o combinación de drogas que pudiera incrementar los efectos terapéuticos preventivos, debemos tener en cuenta, al mismo tiempo, la posibilidad de efectos secundarios potencialmente peligrosos, principalmente las hemorragias.

Eficacia *versus* seguridad. Determinación de las dosis más eficaces y seguras

En los estudios de fase 2 se utilizan diversas dosis graduadas de una medicación, con el fin de determinar su beneficio antitrombótico, y se las compara con las complicaciones hemorrágicas que cada concentración ocasiona en los pacientes. La dosis que ofrece la mejor prevención con los menores efectos secundarios se aplica en un número importante de voluntarios, en fase 3, para certificar los hallazgos de las investigaciones de fase 2. Finalmente, la medicación, aprobada en base a los resultados de fase 3 y ya en el mercado farmacéutico, es empleada en una enorme población enferma y sus efectos se vuelcan en diversos registros que muestran la realidad de lo que sucede en la medicina ejercida día a día.

Muchas veces es en esta fase que el balance eficacia/seguridad indica la posibilidad de efectos colaterales indeseables que disminuyen el valor antitrombótico de una droga. Un ejemplo reciente, que determinó el retiro de la medicación del mercado farmacéutico, es el antitrombínico oral ximelagatrán.

Drogas anticoagulantes

Para la prevención o el tratamiento de la patología obstructiva venosa y arterial disponemos de las drogas tradicionales, como la heparina regular no fraccionada o la heparina de bajo peso molecular, y de nuevas medicaciones antitrombóticas, entre las cuales se utilizaron, o están en ensayo, compuestos cuya acción se dirige selectivamente sobre la trombina (drogas antitrombínicas directas), como el melagatrán y el dabigatrán, que de manera selectiva y mediante un mecanismo competititvo inhiben a la trombina circulante (libre) y a la unida con la fibrina.

Vamos a ocuparnos de algunos estudios realizados con estas medicaciones, valorando su capacidad de prevención trombótica y la frecuencia de las complicaciones hemorrágicas, es decir la relación eficacia/seguridad.

En el estudio TIMI 11A[22], los pacientes con angina inestable fueron tratados con enoxaparina a una dosis de 1,25 o 1 mg/kg de peso cada 12 horas. Se consideraron puntos finales la muerte, el infarto de miocardio o la isquemia que necesitó revascularización cardíaca. El 5,6% de los pacientes que recibieron la dosis de 1,25 mg y el 5,2% de los que recibieron 1 mg presentaron IAM o fueron revascularizados. El sangrado mayor fue de 6,5% en el grupo de 1,25 mg mientras que fue de 1,9% en el grupo de 1 mg ($p = 0,03$).

En el estudio FRISC[23], que incorporó también a voluntarios con angina inestable, se utilizó como droga anticoagulante la heparina de bajo peso molecular fragmin. Las dosis utilizadas fueron 150 UI/kg de peso o 120 UI/kg cada 12 horas. Con la dosis más alta, la incidencia de sangrado mayor fue del 6% y con la dosis más baja el 0,8%.

Ambos estudios, utilizando diferentes heparinas de bajo peso molecular, demostraron que las dosis mayores incrementan el sangrado sin conseguir mayor prevención.

Entre los antitrombínicos de acción directa y administración oral, el ximelagatrán fue el primero aprobado en algunos países, especialmente para la profilaxis del tromboembolismo venoso. El ximelagatrán, luego de ser absorbido, se transforma en su metabolito activo: el melagatrán.[24]

En el estudio METHRO I[25] se comparó la eficacia del melagatrán con la de la dalteparina, heparina de bajo peso molecular, en la profilaxis de la trombosis venosa profunda luego de la cirugía ortopédica de cadera. Las dosis altas de ximelagatrán fueron más eficaces, sin aumentar el sangrado mayor. No hubo diferencias en las recurrencias de tromboembolismo durante el período de tratamiento (6 meses). Se registraron aumentos de las enzimas hepáticas en el grupo ximelagatrán en el 6%-9% de los pacientes tratados, entre los 6 y los 9 meses de iniciado el tratamiento. Algunas enzimas disminuyeron a valores normales espontáneamente o con la suspensión del tratamiento, pero se produjeron casos de necrosis hepática severa y muerte[26]. Otros efectos secundarios fueron episodios isquémicos miocárdicos que necesitaron internación hospitalaria.

Los estudios SPORTIF III y V, de warfarina *versus* ximelagatrán para el tratamiento de la fibrilación auricular (FA) no mostraron diferencias en la incidencia de sangrado mayor (disminución de la Hb en más de 2 g/dL, indicaciones de transfusiones sanguíneas y muerte de causa hemorrágica). Otros estudios indicaron que el sangrado total (mayor y menor) fue más bajo con ximelagatrán que con warfarina en pacientes tratados por fibrilación auricular[27] pero se incrementó con el aumento de la dosis de melagatrán[28].

En resumen, si bien los estudios no han demostrado que el ximelagatrán/melagatrán aumenta los riesgos de sangrado, comparado con los anticoagulantes orales o la heparina de bajo peso molecular, hay pocos datos en pacientes de mayor edad, en obesos y en muy delgados, y en pacientes renales. En todas estas condiciones, con riesgo aumentado, dosis fijas, sin control de laboratorio, puede tener efectos adversos.

También resulta inquietante que los efectos indeseables del ximelagatrán/melagatrán, además del aumento de las enzimas hepáticas, mayor en las personas de edad y dentro de este grupo en mujeres[29], incluyen la posibilidad de complicaciones trombóticas[30]. Estudios comparativos han demostrado un mayor riesgo de infarto de miocardio en pacientes tratados con ximelagatrán (0,16%) que en aquellos tratados con warfarina (0,7%)[31].

Otro antitrombínico directo de administración oral, el dabigatrán, fue utilizado en el estudio BISTRO II[32] en pacientes sometidos a cirugía ortopédica. Se demostró una relación significativa entre el aumento de la dosis de dabigatrán y la disminución de la enfermedad tromboembólica venosa (TEV) (Tabla 1). La frecuencia de TEV total, que fue de 28,5% para las dosis más bajas de dabigatrán, disminuyó al 13,1% cuando se utilizaron dosis de 225 mg cada 12 horas. Resultados similares se obtuvieron para la frecuencia de las trombosis venosas proximales (Tabla 1).

La frecuencia de hemorragias aumentó con el incremento de la dosis de dabigatrán (Tabla 2). El sangrado clínico importante más las hemorragias mayores fueron del 8,4% para la dosis de 225 mg cada 12 horas y del 2,6% para 50 mg cada 12 horas (Tabla 2).

TABLA 1

EFICACIA DE DIFERENTES DOSIS DE ETEXILATO DE DABIGATRAN

	50 mg × 2/día	*150 mg × 2/día*	*300 mg/día*	*225 mg × 2/día*	*Enoxaparina*
Pacientes (N)	302	282	283	297	300
TEV (%)	28,5	17,1	16,6	13,1	21
TVP proximal (%)	5	3,3	2,1	1,7	5,6
TVP distal (%)	26,2	15,4	15,2	12,1	22,3

TEV: tromboembolismo venoso. TVP: trombosis venosa profunda.

TABLA 2

SEGURIDAD DE DIFERENTES DOSIS DE ETEXILATO DE DABIGATRAN

	50 mg × 2/día	*150 mg × 2/día*	*300 mg/día*	*225 mg × 2/día*	*Enoxaparina*
Pacientes (N)	389	390	385	393	392
Hemorragias mayores (%)	0,3	1,1	1,7	3,8	2,0
Con significación clínica (%)	2,3	4,1	4,9	5,1	2,6
Hemorragias mayores + con significación clínica (%)	2,6	8,2	8,3	8,4	4,6
Hemorragias menores (%)	4,6	7,9	9,6	9,7	6,4

Los sangrados no tuvieron relación con el tipo de cirugía.

El RE-NOVATE[33] es un estudio de no inferioridad en la prevención de tromboembolismo venoso en reemplazo total de cadera. Se compararon dos dosis de dabigatrán (150 y 220 mg/día) con enoxaparina. Los resultados (Tabla 3) indican que, si bien en la frecuencia de TEV no se produjeron diferencias significativas con la heparina de bajo peso molecular, la tendencia de la dosis mayor de dabigatrán fue ser más preventiva que la dosis menor, aunque igual hubo una tendencia a sangrados mayores con la dosis más alta de dabigatrán (Tabla 3). En concreto, las dosis más elevadas de dabigatrán tuvieron una tendencia a ser más eficaces en la prevención del tromboembolismo venoso, pero el incremento de la dosis aumentó la frecuencia de episodios de sangrado.

Turpie y colaboradores[34] comunicaron las conclusiones sobre un nuevo inhibidor oral del factor X activado (antiXa), el rivaroxabán, que fue utilizado en la cirugía de reemplazo total de rodilla. En este ensayo se utilizaron 5 dosis: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg y 30 mg, indicadas 2 veces al día, y la incidencia de fenómenos tromboembólicos fue del 31,7%, 40,4%, 23,3%, 35,1% y 25,4% respectivamente, resultados estadísticamente no significativos. Por el contrario, existió una relación significativa entre los episodios de sangrado mayor postoperatorio y las dosis suministradas (p = 0,0007) (Tabla 4). Los volúmenes de sangre transfundidos fueron menores en los pacientes que recibieron 2,5 mg cada 12 horas que en aquellos que recibieron 30 mg cada 12 horas.

Un segundo ensayo indicó rivaroxabán en cirugía de reemplazo de cadera[35]. Al igual que en el estudio anterior, si bien los episodios de tromboembolismo venoso fueron dosis-dependientes, con menor incidencia de tromboembolias venosas con las dosis altas, también el sangrado tuvo relación directa con el aumento de las mismas (Tabla 4).

Más recientemente se publicó un nuevo estudio con rivaroxabán[36]. Se administró una dosis diaria única y los resultados fueron similares a los del estudio anterior. La dosis de 30 mg no fue tan eficaz como 20 mg/día e incrementó el sangrado mayor postoperatorio una vez administrada la primera dosis (p = 0,039).

TABLA 3

ESTUDIO RE-NOVATE. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DABIGATRAN EN PACIENTES CON REEMPLAZO TOTAL DE CADERA

Eventos	*Dabigatrán 220 mg/día*	*Dabigatrán 150 mg/día*	*Enoxaparina 40 mg/día*
Tromboembolismo venoso/mortalidad (%)	6,0	8,6	6,7
Hemorragias mayores (%)	2,9	1,3	1,6

Los resultados obtenidos en estos estudios de prevención nos permiten inferir que las dosis altas producen más eventos hemorrágicos sin demostrar mayor eficacia que las dosis medias.

Agnelli y colaboradores[37] publicaron un estudio de fase 2, ya no de prevención sino de efecto terapéutico comparativo entre el rivaroxabán en dosis de 10 mg, 20 mg y 30 mg dos veces por día o una dosis diaria única de 40 mg, manteniendo el tratamiento durante 12 semanas, y la enoxaparina en dosis de 1 mg/kg/12 hs seguida de medicación antivitamina K oral, empleados en pacientes con síntomas de TVP aguda. No se observaron diferencias significativas en los puntos primarios de eficacia, pero las hemorragias mayores fueron más frecuentes con la dosis más elevada de rivaroxabán (30 mg/12hs) que con las dosis menores (3,3% y 1,7% respectivamente).

¿Una medicación antitrombínica puede favorecer la trombosis?

Como ya se ha mencionado, la utilización del ximelagatrán/melagatrán produjo mayor riesgo de infarto de miocardio.[31] Basándonos en la fisiopatología de la hemostasia, podemos plantear una hipótesis acerca del mecanismo de la complicación trombótica en pacientes tratados con drogas que inhiben fuertemente la generación de trombina.

La proteína C es un sistema de vital importancia para la prevención de la trombosis y la inflamación.[38] Los efectos antitrombóticos de las drogas mencionadas anteriormente están relacionados con la inhibición importante de la trombina o del factor X activado (paso previo a la formación de trombina). La trombina se une localmente a la trombomodulina y activa a la proteína C aproximadamente mil veces más rápidamente de lo que lo hace la trombina libre. La trombina activa a los

TABLA 4

SEGURIDAD DE DIFERENTES DOSIS DE RIVAROXABAN (BAY 59-7939)

Estudio	*Frecuencia de sangrado (%) según la dosis de rivaroxabán cada 12 horas*				
	2,5 mg	*5 mg*	*10 mg*	*20 mg*	*30 mg*
Turpie y col[34]	1	0	1,9	3,1	7,5
Eriksson y col[35]	0,8	2,2	2,3	4,5	5,4
Eriksson y col[36]	2,3	0,7	4,3	4,9	5,1

factores V y VIII de la coagulación. La proteína C inhibe proteolíticamente a los factores V activado (FVa) y VIII activado (FVIIIa), bloqueando el mecanismo de coagulación y la trombogénesis.[39] A su vez, la inflamación, presente en la placa de ateroma, puede anular la actividad protectora de los inhibidores de la coagulación. Si, por efecto del fármaco, se inhibe fuertemente la trombina generada en el ateroma del vaso afectado, puede evitarse la activación de la proteína C y, en conjunto con la inflamación local, contribuir a disminuir las propiedades anticoagulantes del endotelio a nivel de la placa.[40,41] Si no hay cantidades suficientes de trombina, debido a la acción terapéutica de las drogas, el mecanismo de la proteína C no se puede activar, fallando la inactivación de los cofactores Va y VIIIa, dos potentes aceleradores del mecanismo de la coagulación, y determinando que el proceso hemostático que se genera a nivel de la placa contribuya al crecimiento del trombo o a la formación de nuevos trombos en las placas de ateroma de las coronarias, las arterias cerebrovasculares y las arterias periféricas.

Se puede inferir, entonces, que una inhibición importante de la trombina in situ *puede producir localmente un efecto paradójico, con una tendencia al crecimiento del trombo y no a su prevención. Esta hipótesis es consistente con la importancia fisiológica de la proteína C activada en los mecanismos inhibidores de la coagulación y en el control de la inflamación, y con los estudios clínicos que revelan que la deficiencia de proteína C favorece la trombosis en la microcirculación.*[38,41]

En este contexto fisiopatológico, y por un mecanismo también ligado al efecto terapéutico de los antitrombínicos sobre la generación de trombina, podríamos explicar la mayor tendencia hemorrágica cuando se incrementa la dosis de la medicación. La trombina que se genera en una lesión externa al vaso es relativamente pequeña, y mucho menor que la que se forma localmente luego de la ruptura de un ateroma. La trombina inhibida terapéuticamente para prevenir la trombosis, también es inhibida a nivel de la lesión vascular, lo cual determina una falla en el mecanismo de la hemostasia normal y, potencialmente, la tendencia al sangrado. Pero además, aunque la hemorragia es generalmente un evento reversible, obliga a la suspensión de la medicación antitrombótica lo cual, a su vez, puede aumentar la tendencia a la trombosis arterial y a la muerte.[42]

Por estas razones consideramos que el nuevo arsenal antitrombótico constituye un deseable e importante adelanto terapéutico, pero no puede ser utilizado sin controlar su acción sobre el mecanismo de hemostasia, debido las variaciones individuales que, aunque infrecuentes, pueden existir, especialmente en pacientes de edad avanzada, en aquellos muy delgados u obesos, con patología hepática o renal, con tendencia trombofílica congénita o adquirida y eventualmente en embarazadas, entre otras. Y al respecto no hay datos, los que deberían ser fehacientemente establecidos por estudios de fase 3.

Los inhibidores de la función plaquetaria

Las plaquetas juegan un papel importante en la iniciación y propagación de un trombo. En la hemostasia normal se adhieren al vaso dañado en nanonésimas de segundo, se agregan y generan cantidades pequeñas de trombina que sirven para la iniciación del tapón hemostático. En los sistemas de flujo rápido (arterias) las plaquetas cumplen un papel importante en la formación y propagación del trombo. Las intervenciones percutáneas sobre las arterias coronarias (cateterismos y dilataciones con colocación de *stent*) en el síndrome coronario agudo (SCA) producen alteraciones sobre el endotelio, ya sean espontáneas o relacionadas con el procedimiento, que necesitan de la terapéutica antiplaquetaria para evitar la obstrucción del vaso. La aspirina está considerada el patrón de oro para la prevención del infarto agudo de miocardio (IAM), pero las dosis altas no previenen mejor los eventos coronarios que las dosis bajas, y están asociadas con un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal.[43]

Como con los antitrombínicos, el límite de la actividad antitrombótica de las drogas antiplaquetarias es la frecuencia de las complicaciones hemorrágicas, es decir, la relación eficacia/seguridad.

En el estudio CURE[44] se comparó la efectividad de la combinación clopidogrel-aspirina con la aspirina (AAS) sola para la prevención de eventos trombóticos en pacientes con síndromes coronarios agudos. Si bien el estudio mostró cierto beneficio preventivo para la combinación terapéutica, los sangrados mayores fueron significativamente más importantes con la administración de la combinación (3,7%) que con aspirina sola (2,7%) ($p = 0,001$) (Tabla 5). El 2,2% de los pacientes que recibieron aspirina y el 2,5% de los pacientes que recibieron aspirina+clopidogrel necesitó transfusión de sangre, y el 1,8% y el 2,2%, respectivamente, presentó riesgo de vida por la complicación hemorrágica. Un subestudio derivado del CURE[45] demostró que, sin incremento en la efectividad, la tendencia al sangrado aumentó con el aumento de la dosis de AAS y también con el agregado de clopidogrel a diferentes dosis de AAS.

En el estudio CREDO[46], que comparó la combinación clopidogrel-aspirina con aspirina-placebo, a un año de seguimiento, se observó una reducción absoluta del 3% en los puntos finales (muerte, IAM, *stroke*) a favor de la combinación de drogas. Los eventos hemorrágicos mayores fueron del 8,8% con clopidogrel-AAS y del 6,7% para AAS-placebo, resultado que no presenta significación estadística pero señala una tendencia al incremento de los sangrados cuando se utiliza la combinación terapéutica (Tabla 5).

TABLA 5

COMPARACION ENTRE LA PREVENCION DE EPISODIOS ISQUEMICOS TRATADOS CON LA COMBINACION CLOPIDOGREL+ASPIRINA (Clop+AAS) *VERSUS* ASPIRINA+PLACEBO Y EL RIESGO DE SANGRADO

Episodios isquémicos					*Riesgo de sangrado*			
Estudio (seguimiento)	*Clop + AAS (%)*	*AAS + Placebo (%)*	*p*	*NNT*	*Clop + AAS (%)*	*AAS + Placebo*	*p*	*NND*
CURE[44] (1 año)	9,3	11,4	< 0,001	47,6	Mayor 3,7	Mayor 2,7	< 0,001	100
					Menor 5,1	Menor 2,4	< 0,001	37
					Total 8,8	Total 5,1	< 0,001	28,6
CREDO[46] (1 año)	8,5	11,2	0,02	37,0	Severa 8,8	Severa 6,7	0,07	47,6
					Menor 5,3	Menor 5,6	0,92	333
CHARISMA[15] (2,5 años)	6,8	7,3	0,02	200	Severa 1,7	Severa 1,3	0,09	250
					Menor 2,1	Menor 1,3	< 0,001	125

NNT: número necesario a tratar. NND: número necesario para dañar.

En el estudio CHARISMA[15] no se pudo demostrar beneficio en la reducción del punto final (IAM, *stroke*, muerte de causa cardiovascular) comparando la combinación clopidogrel-aspirina con la aspirina sola. Considerando la definición del estudio GUSTO, el clopidogrel estuvo asociado con un aumento significativo de los eventos de sangrado, tanto moderados como mayores (Tabla 5).

Comparando el número necesario para tratar (NNT) con el número necesario para dañar (NND), indicados en la Tabla 5, tendremos una idea de la relación beneficio/seguridad, constatando que en la ecuación riesgo-beneficio de la terapia combinada clopidogrel-AAS *versus* AAS-placebo sobre los puntos finales, el aumento del sangrado afecta el beneficio terapéutico de la combinación de drogas.

El registro ACOS (*Acute Coronary Syndromes*)[47] señaló, en una publicación reciente, que en la práctica clínica, en un análisis retrospectivo de pacientes no seleccionados hospitalizados por IAM con elevación del segmento ST, los eventos intrahospitalarios de la combinación mortalidad, reinfarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal disminuyeron significativamente con el uso de aspirina+clopidogrel (4.018 pacientes) en comparación con la aspirina sola (3.541 pacientes), pero se produjo un aumento significativo de las hemorragias mayores por la administración del clopidogrel (incidencia del 7,1% para el clopidogrel+aspirina y del 3,4% para la aspirina sola; $p < 0,001$).

El prasugrel es una nueva droga de la familia de las tienopiridinas, antagonista del receptor $P2Y_{12}$ del ADP con efecto antiagregante plaquetario. En el estudio JUMBO-TIMI 26[48] (Tabla 6) se seleccionaron pacientes con indicación de una intervención coronaria programada o de urgencia que fueron tratados con 3 dosis distintas de prasugrel:

dosis baja: 40 mg de dosis inicial seguido de 7,5 mg/día;

dosis intermedia: 60 mg de dosis inicial seguido de 10 mg/día;

dosis alta: 60 mg de dosis inicial seguido de 15 mg/día.

La incidencia de eventos coronarios mayores no mostró diferencias entre los distintos grupos, excepto que el infarto agudo de miocardio a 30 días fue menos frecuente en el grupo de dosis alta. Asimismo, comparando la incidencia de sangrado con prasugrel según el grado TIMI[49] (mayor, menor, mínimo), la tendencia a 30 días mostró un sangrado mayor con las dosis altas (5,1%) que con las dosis intermedias o bajas (3,5% para ambas).

En el estudio JUMBO-TIMI 26 los tres grupos tratados con prasugrel fueron tomados en conjunto, ya que no hubo diferencias significativas entre ellos. Aunque en seguimientos cortos el NNT no tiene un valor definido como en seguimientos prolongados, lo hemos incluido para mostrar que, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas por el bajo número de pacientes incluidos en el estudio, el número necesario para tratar (NNT) para obtener un beneficio muestra una tendencia positiva. El sitio más frecuente de sangrado fueron los accesos vasculares. El estudio JUMBO-

TABLA 6

ESTUDIO JUMBO-TIMI 26. RESULTADOS COMPARATIVOS DE LA EFICACIA DEL CLOPIDOGREL Y EL PRASUGREL A LOS 30 DIAS DE SEGUIMIENTO

Eventos	*Clopidogrel % (N° de eventos)*	*Prasugrel % (N° de eventos)*	*NNT*	*p*
N° pacientes	254	650		
MACE	9,4 (24)	7,2 (47)	45,5	0,31
IAM	7,9 (20)	5,7 (37)	45,5	0,23
Ocl. tot. docum.	2,4 (6)	0,6 (4)	56	0,03

NNT: número necesario para tratar. MACE: eventos coronarios adversos mayores. IAM: infarto de miocardio. Ocl. tot. docum.: oclusiones totales documentadas.

TABLA 7
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PRASUGREL EN EL ESTUDIO TRITON-TIMI 38[51]

	Prasugrel (%)	*Clopidogrel (%)*	*p*
Eficacia			
Muerte cardiovascular-Infarto de miocardio	9,9	12,1	< 0,001
Infarto de miocardio no fatal	7,1	9,7	< 0,001
Trombosis del *stent*	1,1	2,4	< 0,001
Seguridad			
Hemorragias mayores y menores	5,0	3,8	0,002
Hemorragias que requirieron transfusión	4,0	3,0	< 0,001
Hemorragias mayores relacionadas con la cirugía cardíaca	13,4	3,2	< 0,001
Hemorragias mayores no relacionadas con la cirugía cardíaca	2,4	1,8	0,03
Hemorragias con compromiso de vida	1,4	0,9	0,01
Hemorragias fatales	0,4	0,1	0,002

TIMI 26 concluyó que, considerando las dosis utilizadas, el prasugrel es más efectivo que el clopidogrel en la prevención de eventos coronarios, pero las dosis altas producen potencialmente una tendencia a la hemorragia. También se registraron episodios de sangrado importantes relacionados con una inhibición profunda de la función plaquetaria por el prasugrel.[50]

Wiviot y colaboradores[51] compararon el prasugrel con el clopidogrel en 13.608 pacientes con riesgo moderado a alto para los síndromes coronarios agudos que estaban programados para la realización de angioplastia coronaria. Junto con la aspirina, el tratamiento con prasugrel se inició con una dosis de carga de 60 mg y una de mantenimiento de 10 mg/día, mientras que el clopidogrel se administró en una dosis de carga de 300 mg seguida por 75 mg/día, tratamientos que se mantuvieron durante entre 6 y 15 meses. Los puntos finales primarios fueron mortalidad de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal. El punto final de seguridad fue la hemorragia mayor, categorizada según la definición TIMI[49].

El prasugrel estuvo asociado con una significativa reducción de los eventos isquémicos (Tabla 7) pero también con un incremento del sangrado, incluidas las hemorragias fatales. Los sitios más frecuentes de hemorragias que pusieron en riesgo la vida fueron gastrointestinales, intracraneales, retroperitoneales y los sitios de punción. La edad (mayor de 75 años), el antecedente de accidente cerebrovascular y el bajo peso corporal (menor de 60 kg) fueron factores predisponentes de hemorragia. Basados en los resultados del estudio TRITON-TIMI 38, Daiichi Sankyo y Eli Lilly solicitaron a la FDA la aprobación del prasugrel (el nombre comercial sería Effient) para su administración a pacientes con síndromes coronarios agudos que van a ser sometidos a una angioplastia coronaria.

Los antiplaquetarios y el riesgo de hemorragias

La adhesión y agregación plaquetaria son procesos fisiológicos destinados a detener una potencial hemorragia frente a una lesión vascular externa al vaso. La actividad descontrolada de los antiagregantes plaquetarios determinando una falla en la relación endotelio vascular/plaquetas es potencialmente hemorrágica, y esto está demostrado fácilmente por los pacientes con enfermedades congénitas que afectan a las plaquetas[52,53]. Por ello, y como hemos mostrado con los estudios mencionados, la administración de potentes antiagregantes plaquetarios no puede ser realizada sin control de laboratorio que indique las dosis necesarias y suficientes para prevenir las trombosis y evitar las hemorragias, y esto puede estar relacionado, como señalamos para los antitrombínicos, con las muy variadas condiciones fenotípicas y las características de los pacientes. Según nuestra experiencia, la agregación plaquetaria no es una prueba suficiente para determinar las dosis necesarias de un antiplaquetario para cada caso. Es un terreno que aún no cuenta con investigaciones válidas como para dar pautas terapéuticas adecuadas.

SUMMARY

THROMBOTIC CARDIOVASCULAR DISEASE TREATMENT. RISK/BENEFIT RATIO

The hemostatic system is a physiological process to prevent hemorrhage and maintain a balance between clot formation and fluidity of blood in the circulation. After endothelial injury, platelets adhere to the exposed subendothelium and are activated by locally released agonists to stimulate thrombin formation, contributing to hemostatic control. In arterial disease, clots form upon atheroma rupture. After a clot starts to form, its growth depends on platelet activation, concentration of thrombin at the surface of the clot, and changes in local blood flow. Thus, clot growth can be inhibited by blocking thrombus-bound thrombin activity and/or by inhibiting platelet function. Thrombin is the strongest platelet agonist,

and inhibition of thrombin can also prevent platelet activation. In fact, any intervention singly directed at thrombin activity or platelet activation may simultaneously affect the other function. Aspirin and clopidogrel are the mainstay antiplatelet therapies for arterial disease and combined with heparin, constitute the main treatments for acute coronary disease. Aspirin, despite its limitations, is considered the gold standard for arterial antithrombotic therapy. Acting through different platelet receptors, administration of aspirin plus clopidogrel enhances platelet inhibition. However, the beneficial effects of combined treatment over of aspirin alone in preventing thrombosis is still under debate. Actually, new antiplatelet or oral anticoagulant (antithrombin, anti-factor Xa) drugs, or therapies that include multiple antiplatelet drugs affecting primary hemostasis or a combination of antiplatelets and anticoagulants, are more aggressive therapy than aspirin, heparin or warfarin. Combined antithrombotic treatment confers particular risk and is associated with a higher incidence of bleeding, especially among older patients, patients with hepatic or renal diseases and patients undergoing early revascularization. The new monotherapies or the combining therapies (clopidogrel or prasugrel and aspirin) causes more bleeding than monotherapy with aspirin. Moreover, the possibility that antithrombotic drugs can cause increase of thrombosis instead it prevention (paradoxical effect) will be discussed.

Key words: *Hemostatic system. Thrombin. Antithrombotic therapy.*

Bibliografía

1. Altman R, Scazziota AS, Herrera ML y col: Thrombin generation by activated factor VII on platelet activated by different agonists. Extending the cell-based model of hemostasis. Thromb J 2006; 4: 5.
2. Altman R, Scazziota A, Herrera ML: Principles of antiplatelet therapy. *En*: Kipshidze N, Fareed J, Moses J, Serruys P (eds): Textbook of Interventional Cardiovascular Pharmacology. London, Informa Helthcare 2007; pp 31-40.
3. Aledort LM: Recombinant factor VII: Is it a pan-hemostatic agent? Thromb Haemost 2000; 83: 637-638.
4. Colman RW: Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin? J Exp Med 2006; 203: 493-495.
5. Mackman N: Role of tissue factor in hemostasis. Thrombosis, and vascular development. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 1015-1022.
6. Furie B, Furie BC: In vivo thrombus formation. J Thromb Haemost 2007; 5 (Suppl 1): 12-17.
7. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V y col: Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. Circulation 2004; 110: 2032-2038.
8. Hoffman M, Whinna HC, Monroe DM: Circulating tissue factor accumulates in thrombi, but not in hemostatic plugs. J Thromb Haemost 2006; 4: 2092-2093.
9. Bach RR: Tissue factor encryption. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2006; 26: 456-461.
10. Hemker HC, Béguin S: Thrombin generation in plasma: its assessment via the endogenous thrombin potential. Thromb Haemost 1995; 74: 134-138.
11. Altman R: Acute coronary disease. Athero-inflammation: therapeutic approach. Thromb J 2003; 1: 2.
12. Gurfinkel E, Altman R, Scazziota A y col: Importance of thrombosis and thrombolysis in silent ischaemia: comparison of patients with acute myocardial infarction and unstable angina. Br Heart J 1994; 71: 151-155.
13. Schroeder V, Chatterjee T, Mehta H y col: Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels in patients with coronary artery disease investigated by angiography. Thromb Haemost 2002; 88: 1020-1025.
14. Altman R, Luciardi HL, Muntaner J y col: The antithrombotic profile of aspirin. Aspirin resistance, or simply failure? Thromb J 2004; 2: 1.
15. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W y col, for the CHARISMA Investigators: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006; 354: 1706-1717.
16. Ballew KA: Clopidogrel plus aspirin did not differ from aspirin alone for reducing MI, stroke, and CV death in high risk atherothrombosis. Evid Based Med 2006; 11: 143.
17. Fisher M, Lees K, Norris JW y col: CHARISMA: the antiplatelet saga continues. Stroke 2006; 37: 2428-2429.
18. Mohler ER III: Atherothrombosis - Wave good-bye to combined anticoagulation and antiplatelet therapy? N Engl J Med 2007; 357: 293-296.
19. Doggrell SA: Warfarin and aspirin give more benefit than aspirin alone but also more bleeding after myocardial infarction. Expert Opin Pharmacother 2003; 4: 587-590.
20. Fox KA, Mehta SR, Peters R y col, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events Trial: Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events (CURE) Trial. Circulation 2004; 110: 1202-1208.
21. Eikelboom JW, Hirsh J: Bleeding and management of bleeding. Eur Heart J 2006; 8: G38-G45.
22. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators: Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. J Am Coll Cardiol 1997; 29:1474-1482.
23. FRISC Study Group: Low molecular weight heparin (Fragmin®) during instability in coronary artery disease (FRISC). Lancet 1996; 347: 561-568.
24. Altman R: Nuevos anticoagulantes. La era de los anticoagulantes post-dicumarínicos. *En*: Altman R (ed): Trombosis. Fisiología, mecanismos de enfermedad y tratamiento. Buenos Aires, Editorial Akadia 2005; pp 479-498.
25. Eriksson BI, Arfwidsson AC, Frison L y col: A dose-ranging study of the oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran, and its subcutaneous form, melagatran, compared with dalteparin in the prophylaxis of thromboembolism after hip or knee replacement: METHRO I (Melagatran for Thrombin Inhibition in Orthopaedic Surgery). Thromb Haemost 2002; 87: 231–237.
26. Mohapatra R, Tran M, Gore JM y col: A review of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran: not yet the end of the warfarin era. Am Heart J 2005; 150: 19-26.
27. Albers GW, Diener HC, Frison L: Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. J Am Med Acad 2005; 293: 690-698.
28. Petersen P, Grind M, Adler J, for the SPORTIF II Investigators: Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1445-1451.
29. Ford GA, Choy AM, Deedwama P y col, for the SPORTIF III, V Investigators: Direct thrombin inhibition and stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation: experience from the SPORTIF III and V trials. Stroke 2007; 38: 2965-2971.

30. Huisman MV, Bounameaux H: Treating patients with venous thromboembolism: initial strategies and long-term secondary prevention. Semin Vasc Med 2005; 5: 276-284.
31. Autores no listados: Melagatran and ximelagatran: new drug. No real simplification of anticoagulant therapy. Prescrire Int 2005; 14: 127-132.
32. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR y col: A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. J Thromb Haemost 2005; 3: 103-111.
33. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N y col, for the RE-NOVATE Study Group: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2007; 370: 949-956.
34. Turpie AGG, Fisher WD, Bauer KA y col, for the HOdixa-Knee Study Group: BAY 59-7939: an oral, direct Factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. J Thromb Haemost 2005; 3: 2479-2486.
35. Eriksson BI, Borris L, Dahl OE y col: Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. J Thromb Haemost 2006; 4: 121-128.
36. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE y col, for the ODIXa-HIP Study Investigators: A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939) for thromboprophylaxis after total hip replacement. Circulation 2006; 114: 2374-2381.
37. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ y col, for the ODIXa-DVT Study Investigators: Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients with Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) Study. Circulation 2007; 116: 180-187.
38. Esmon CT: The protein C pathway. Chest 2003; 124 (Suppl 3): 26S-32S.
39. Esmon CT: Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. Semin Thromb Hemost 2006; 32 (Suppl 1): 49-60.
40. Spronk HM, van der Voort D, Ten Cate H: Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. Thromb J 2004; 2: 12.
41. Esmon CT: Crosstalk between inflammation and thrombosis. Maturitas 2004; 47: 305-314.
42. Segev A, Strauss BH, Tan M y col, for the Canadian Acute Coronary Syndromes Registries Investigators: Predictor and 1-year outcome of major bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from the Canadian Acute Coronary Syndromes Registries. Am Heart J 2005; 150: 690-694.
43. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G y col: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. J Am Med Acad 2007; 297: 2018-2024.
44. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR y col, for The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 494-502.
45. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA y col, for The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators: Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Study. Circulation 2003; 108: 1682-1687.
46. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd y col, for the CREDO Investigators: Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. J Am Med Acad 2002; 288: 2411-2420.
47. Zeymer U, Gitt AK, Jünger C y col: Clopidogrel in addition to aspirin reduces in-hospital major cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with acute ST segment elevation myocardial. Thromb Haemost 2008; 99: 155-160.
48. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ y col, for the JUMBO-TIMI 26 Investigators: Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of The Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. Circulation 2005; 111: 3366-3373.
49. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC y col: Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), phase II trial. Ann Intern Med 1991; 115: 256-265.
50. Serebruany VL, Midei MG, Meilman H y col: Platelet inhibition with prasugrel (CS-747) compared with clopidogrel in patients undergoing coronary stenting: the subset from the JUMBO study. Postgrad Med J 2006; 82: 404-410.
51. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH y col, for the TRITON-TIMI 38 Investigators: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001-2015.
52. Salles II, Feys HB, Iserbyt BF y col: Inherited traits affecting platelet function. Blood Rev 2008, Jan 2 (E-pub ahead of print).
53. Freson K, Labarque V, Thys C y col: What's new in using platelet research? To unravel thrombopathies and other human disorders. Eur J Pediatr 2007; 166: 1203-1210.

Hay gente que tiene el don inigualado de cometer enormes errores en las más pequeñas oportunidades.

HENRY JAMES

La ardua comprensión de la definición de infarto del miocardio

ENRIQUE GURFINKEL*

Durante los últimos treinta años, la definición de infarto de miocardio se convirtió en una forma dogmática de diagnóstico frío. El hecho consumado. Una definición inapelable. En estos últimos treinta años se desarrollaron conceptos más que trascendentes. Entre ellos, el concepto de sospecha de infarto, que modificó la manera de asociar el diagnóstico con la oportunidad de tratar y evitar decenas de muertes. La nueva definición de infarto de miocardio combina la urgencia de su significado y la oportunidad médica. Esto significa: diagnóstico en caliente y ejecución terapéutica. Pero el mensaje más trascendente de este esfuerzo científico es el de buscar el diagnóstico de infarto de cualquier forma, siendo éste la causa número uno de muerte en humanos. No sólo la determinación química capaz de establecer al menos un gramo de necrosis miocárdica significa infarto. Aun en condiciones económicas adversas, la pericia médica está ante todo. Y aquí, en particular, lo maravilloso de esta definición. La tecnología y la investigación avanzaron sobremanera en las últimas décadas. Esto no es definitivo. Es sólo el comienzo de una nueva manera de definir el futuro.

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 21-26

Palabras clave: Infarto de miocardio. Definición. Diagnóstico.

En 1974, la definición de infarto del miocardio dictada por la Organización Mundial de la Salud se sustentó sobre un trípode: la confirmación clínica de un dolor de rasgos anginosos, la demostración de nuevas ondas Q en el trazado electrocardiográfico, y una elevación significativa de ciertas enzimas solubles en el plasma y cuyo probable origen fuese el miocardio. Cualquier combinación entre dos de ellas significó, desde entonces, infarto del miocardio.

En el año 2000, la definición de infarto del miocardio fue reevaluada, y una comisión integrada por representantes de las sociedades científicas más prominentes del hemisferio norte generó un documento que sustentó sobre un único pie diagnóstico, y eventualmente en adición a la anterior sentencia: "cualquier determinación química capaz de probar la destrucción de un gramo de tejido miocárdico significa infarto".

A partir de entonces, nada ha sido igual. Una enorme controversia al respecto se estableció, en forma natural, en todos los ámbitos científicos y académicos.

En el año 2003, las organizaciones mencionadas previamente convinieron en recrear una nueva forma de arribar al diagnóstico del infarto.

Finalmente en 2007 fue publicada, a través de los órganos de difusión de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Asociación Estadounidense del Corazón, una definición universal que revisaremos en esta sección.[1,2]

El diagnóstico de infarto del miocardio desde la anatomía patológica

La abrupta declinación del aporte de oxígeno al tejido cardíaco induce cambios histológicos que se suceden uno tras otro en el correr del tiempo.

Este es uno de los primeros desafíos de esta nueva *definición universal de infarto*: llegar clínicamente al diagnóstico concientes de saber utilizar herramientas complementarias adecuadas para dar con él según el tiempo transcurrido y los consecuentes cambios patológicos.

Ocluido un segmento vascular coronario como consecuencia, en el 95% de los casos, de las complicaciones ateroescleróticas, se produce el consecuente daño del tejido miocárdico. Ese vaso ocluido habrá cesado de distribuir sangre distalmente a la oclusión a través de sus ramas, la mayoría de las veces obstrucción de origen trombótico.

Sin embargo la necrosis miocárdica es focalizada, sugiriendo que hay otros procesos que acompañan a

* Representante por América Latina en la Comisión Internacional Conformada para la Definición Universal de Infarto del Miocardio.

Dirección postal: Enrique Gurfinkel. Fundación Favaloro. Av Belgrano 1746. 1093 Capital Federal. Argentina

e-mail: epgurfinkel@ffavaloro.org

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

la oclusión brusca de la luz arterial, tales como el fenómeno dinámico que envuelve a la obstrucción, una red vascular colateral probablemente formada antes del accidente coronario, y la demanda de oxígeno exigida por ese músculo dañado momentos antes de la obstrucción luminar coronaria.

La macrocospia del corazón infartado muestra al menos dos tipos de infarto del miocardio una vez ocluido el vaso epicárdico. El denominado infarto *transmural*, a cuya definición concurre todo el grosor de la pared ventricular, y el denominado *no transmural*, en el cual la necrosis se suscita en el tejido subendocárdico (tejido intramural) sin extenderse al epicardio.

El primero, en general, es consecuencia de una trombosis coronaria epicárdica que ocluye en su totalidad la luz, mientras que no es absolutamente infrecuente observar que los no transmurales se vinculan con obstrucciones severas del vaso coronario, pero guardan aún cierta luz o permeabilidad. Esta circunstancia, que concluye en necrosis miocárdica, está muy frecuentemente asociada a las condiciones clínicas que demandan oxígeno de manera exagerada, tales como la hipertensión arterial, la anemia o alguna patología valvular concomitante.

Estas causas secundarias de angina clínicamente evidente, que derivan eventualmente en una necrosis miocárdica, provocan verdaderos parches de necrosis celulares en el segmento subendocárdico muscular.

La vasta mayoría de las necrosis miocárdicas implica al ventrículo izquierdo y al septum interventricular. Aproximadamente el 30% de los infartos eléctricamente inferiores puede dañar segmentos musculares del ventrículo derecho. Desde un punto de vista solamente patológico, menos del 5% de las autopsias demuestra necrosis del ventrículo derecho puro, sin compromiso del izquierdo, y habitualmente asociado con las patologías crónicas pulmonares o con la hipertrofia del ventrículo derecho.

La necrosis de las aurículas acompaña a la necrosis de los ventrículos (particularmente el izquierdo) en menos del 20% de las autopsias, y ocurre con más frecuencia en la aurícula derecha y su apéndice que en la aurícula izquierda. Una manera clínica indirecta de inferir tal fenómeno es la aparición de arritmias supraventriculares que se asocian al compromiso vascular del nodo sinusal.

A los 20 minutos de ocurrida la oclusión coronaria, la desaparición de los depósitos de gránulos de glucosa y el desarrollo de edema celular son las primeras secuelas de la falta de oxígeno, junto con la alteración estructural de las mitocondrias, como la distorsión de la arquitectura de las estrías musculares.

Esto es una injuria miocárdica eventualmente reversible.

A los 60 minutos de ocurrida la obstrucción, la "hinchazón" de las células que alteran por completo las miofibrillas es el paso crítico siguiente del fenómeno necrotizante.

A partir de allí, el fenómeno isquémico deriva en una necrosis irreversible, con la alteración del retículo sarcoplásmico y el daño de la membrana celular, la cual se desprende de la célula y permitirá luego la aparición en el plasma de niveles elevados de proteínas estructurales del miocito, como son las troponinas. La célula se deforma por completo e intenta evitar la alteración de las estructuras de las mitocondrias como un último esfuerzo biológico antes de declararse muerta.

En el universo microscópico, la oclusión coronaria se manifesta en el músculo con la aparición de bandas de contracción (denominación de la coagulación del miocito o miocitólisis coagulante, la que se produce con un intenso incremento del calcio celular) y con separaciones apreciables, observables al microscopio, de las células musculares durante las primeras 8 horas que siguen a la obstrucción vascular.

A partir de la hora 8 de ocurrida la obstrucción coronaria, aparecen imágenes de edema intersticial como el depósito de grasas en las mismas fibras musculares. Concomitantemente se aprecia la infiltración de células proinflamatorias, como los neutrófilos, e incluso de glóbulos rojos.

A las 24 horas de ocurrida la necrosis desaparecen las estriaciones del músculo asociada a una grosera infiltración de células polimorfo nucleares.

A la semana de producido el infarto del miocardio desaparecen las fibras necrosadas y se atenúa la presencia de células inflamatorias, las cuales son reemplazadas por tejido granulomatoso sobre la periferia de aquel otro necrosado.

Este proceso continúa en el curso de las semanas siguientes, hasta que el tejido inflamatorio es reemplazado por una organizada estructura de colágeno, conformando un tejido conectivo firme que declara la escara necrótica remanente. Este proceso se inicia en la periferia del tejido destruido, extendiéndose hacia el centro del área dañada, la cual, patológicamente, adquiere una coloración gris.

Cuando el oxígeno vuelve al miocardio

En el marco de la reperfusión del músculo, el tejido que vuelve a recibir oxígeno, ya sea de manera espontánea o inducida farmacológica o mecánicamente y en forma temprana a la inicial oclusión epicárdica, muestra áreas de hemorragia entre miocitos definitivamente dañados y bandas de contracción.

Las mitocondrias, ya no recuperables, se convertirán en depósitos de fosfato de calcio.

La injuria miocárdica por reperfusión induce la muerte celular, contrariamente a lo esperado. Esta paradoja de presunta restauración del flujo hacia células parcialmente íntegras culmina en un daño definitivo

y contribuye a explicar, en parte, la tasa de muerte cardíaca luego del infarto, convirtiéndose en una suerte de espada de doble filo.

La llegada del oxígeno de manera abrupta induce un estrés oxidativo y acelera aún más la destrucción de la célula.

El calcio ingresa de manera desordenada al citoplasma, proveniente del retículo sarcoplásmico, y genera una hipercontractura de la célula con su consecuente parálisis y muerte, fenómenos denominados la *paradoja del calcio.*

El proceso continúa, luego de la paradoja cálcica, con la pseudonormalización del pH, el cual, al llegar el oxígeno, rápidamente elimina el ácido láctico, y este curioso fenómeno contribuye a la anormalidad del funcionamiento celular[3].

Cuando el infarto del miocardio no se asocia con la obstrucción coronaria

Hemos dedicado este capítulo a la principal complicación de la ateroesclerosis coronaria. Sin embargo existe una serie de situaciones en las cuales la necrosis miocárdica no está vinculada con la obstrucción luminar.

Excluyendo alteraciones congénitas del árbol vascular, como lesiones parietales consecuencia de arteritis, disecciones espontáneas de las arterias coronarias, embolización dentro de estos vasos e incluso situaciones como contusiones y abuso de estupefacientes, los casos de infarto con coronarias angiográficamente normales representan el 7,5% de los infartos totales ocurridos.

Las hipótesis para justificar este fenómeno son varias, pero probablemente la incapacidad de la angiografía invasiva para detectar lesiones no significativas sea una razonable explicación.

Estas situaciones médicas de dolor torácico asociado con alteraciones químicas sugerentes de necrosis miocárdica no son infrecuentes cuando otras causas concurren elevando los niveles plasmáticos de ciertos marcadores bioquímicos tales como las troponinas.

Incrementos bruscos de la presión en la arteria pulmonar o de la presión veno capilar pulmonar inducen estos movimientos químicos que siguen a todos los pasos patológicos descriptos previamente.

Buscando la definición desde el síndrome ST

Entre 1974 y 2000 las definiciones de infarto mudaron alrededor de una urgente necesidad diagnóstica.

La Organización Mundial de la Salud estableció un diagnóstico final y clínicamente certero. Es un diagnóstico en frío. Cuando el cuadro clínico ya constituido es inapelable.

La segunda definición acelera los tiempos del diagnóstico. No repara en la presencia o ausencia de nuevas ondas Q en el trazado eletrocardiográfico, como tampoco en el umbral de dolor que el paciente experimente.

Esta posición de las sociedades europeas y estadounidenses está reafirmada en un contexto clínico extendido popularmente: los denominados síndromes coronarios con o sin elevación del segmento ST en el trazado electrocardiográfico.

Estos últimos surgen a fines de la década del 90, de la mano de los grandes ensayos conducidos en poblaciones con cuadros clínicos isquémicos agudos, sobre las cuales fueron exploradas diferentes combinaciones terapéuticas antitrombóticas, asociadas o no con intervenciones percutáneas.

La veloz adopción de estos términos por la comunidad médica pudo obedecer a la simplificación de la elección terapéutica a aplicar: una elección antitrombótica para el síndrome sin elevación del segmento ST y una elección lítica para el síndrome con elevación del mismo.

Estos son diagnósticos obtenidos en caliente.

La prueba posterior de una determinación bioquímica suficiente para señalar la necrosis tisular concluye en un diagnóstico en frío o innegable: angina inestable o infarto de miocardio con o sin desarrollo de nuevas ondas Q.

Así aparecieron en la literatura numerosos informes indicando un cambio en las tendencias de los diagnósticos hospitalarios. La determinación de las troponinas en los laboratorios de más centros asistenciales provocó la declinación del porcentaje de pacientes con un diagnóstico final de *angina inestable* y un crecimiento cercano al 22% de enfermos con el, ahora y nuevo, diagnóstico final de *infarto de miocardio.*

Este giro de proporciones abrió una nueva avenida de discusiones en relación con el *pronóstico* de esta vasta población y la manera de modificar el mismo.

Más allá de esto, el curso del debate sobre el diagnóstico del infarto del miocardio continuó poniendo en escena el papel de las determinaciones plasmáticas de proteínas como las troponinas.

El hallazgo de una determinación química capaz de indicar al menos un gramo de necrosis es suficiente para el diagnóstico, y esto hace absolutamente innecesaria la generación de una curva enzimática para este fin, salvo la curiosidad de vigilar una reperfusión farmacológica o, en su defecto, repetir la determinación de ésta cuando el síntoma anginoso recurre y el diagnóstico de un reinfarto vuelve a presumirse.

La incorporación de las troponinas a la rutina del trabajo ha permitido combinar el diagnóstico con el pronóstico. Sin embargo, inicialmente la asociación de ambos ha sido ardua.

Reflejo de esta situación fue el intento de modificar la clasificación tradicional, publicada originariamente por Braunwald, en 1989, sobre angina inestable, añadiendo estos valores bioquímicos a la misma, indican-

do un grupo de alto riesgo dentro de ella, y evitando incurrir o incluir al universo del diagnóstico de infarto a dichos enfermos. La modificación, conocida como de Braunwald y Hamm, no pasó de ser un intento.

Buscando la definición desde la onda Q

El electrocardiograma es una herramienta crítica para el diagnóstico clínico. En 1974, el diagnóstico de infarto del miocardio incluyó la documentación fehaciente de una nueva onda Q como parte del mismo.

En adición a esto, la morfología de dicha deflexión ofrece variaciones algunas veces confusas. Más aún cuando se intenta establecer una nueva área de necrosis eléctrica en individuos que ya han padecido un infarto de miocardio previo.

El Código de Minnesota ha intentado esclarecer la misma con una enorme dificultad. De hecho, existen 33 formas descriptas en él, lo cual lo convierte en un problema más que en una solución práctica.

Sin embargo, esperar el desarrollo de esta onda Q no es prudente en términos terapéuticos, por lo cual el diagnóstico de infarto intenta avanzar promaturamente en el trazado eléctrico.

Para ello se ha desplazado el foco de atención hacia el punto J y el segmento ST. La nueva propuesta tuvo en consideración las variaciones que sufre el punto J, según el sexo y la edad, dada su trascendencia, pues marca la magnitud del desplazamiento del segmento ST. Mientras el mismo no varía a lo largo de la vida en la mujer, los hombres jóvenes poseen un punto J ligeramente elevado (0,045 microvolitos) que tiende a atenuarse con el correr de los años.

Como consecuencia de esto, se ha aceptado como manifestación de isquemia miocárdica aguda, para los hombres, una elevación del segmento ST a partir del punto J de igual o mayor magnitud que 0,2 microvoltios (mV) en las derivaciones precordiales V2-V3, y para las mujeres una elevación de igual o mayor magnitud que 0,15 mV, cuando para ambos sexos una depresión del segmento ST de igual o mayor magnitud que 0,05 mV, como la inversión de la onda T de al menos 0,1 mV, señalan la existencia de isquemia aguda subendocárdica.

Este repaso de las tempranas expresiones de daño cardíaco ha coincidido con la sugerencia de evitar la palabra *posterior* al referirse a la porción del ventrículo izquierdo amenazado (isquémico o finalmente infartado) que se apoya en el diafragma. El mismo es asumido ahora como segmento inferobasal.

Buscando la definición desde la imagen

La hipoperfusión del tejido cardíaco, e incluso la necrosis del mismo, que afecta regiones de variadas extensiones, provoca movimientos "anormales" del músculo que pueden ser indagados por técnicas de imágenes.

La resonancia magnética nuclear, con su apropiada resolución espacial, es capaz de identificar un territorio muscular necrótico de manera acabada, con una excelente correlación con los niveles plasmáticos de troponinas. La calidad de estas imágenes puede probar, a su vez, que no todo infarto transmural se acompaña de una nueva onda Q electrocardiográfica, y que no todo infarto no transmural se acompaña de ausencia de ondas Q nuevas definitivamente, confirmando así la opinión de Prinzmetal[4], quien en 1959 se desdijo de su original aseveración sobre la relación entre la ausencia de vectores eléctricos y la transmuralidad patológica. Sin embargo esta modalidad diagnóstica no tiene aplicación clínica útil al momento de tomar decisiones terapéuticas de manera temprana dada su difícil implementación en la práctica cotidiana.

En ausencia de alteraciones electrocardiográficas, la ecografía realizada en la urgencia ha sido propuesta como una alternativa interesante para detectar movimientos anormales regionales en la pared muscular, gracias a su simple realización en tiempo real.

Por el momento, el uso de contrastes en ecografía durante una crisis coronaria no ha sido validado seriamente. De todos modos, el ecógrafo sigue siendo una herramienta muy versátil, cuya difusión se ha extendido ampliamente en los últimos años.

Las imágenes brindadas por la medicina nuclear contribuyen particularmente en la búsqueda de tejido viable y remanente. Son las áreas de necrosis pequeñas las que todavía pueden dar informes conflictivos, máxime cuando el 55% de los infartos se producen alejados del territorio anterior del miocardio.

La tomografía multicorte (*multislice*), al momento actual, permite visualizar regiones ventriculares con realce incrementado tanto como la resonancia magnética, aunque su aplicación práctica en la crisis coronaria está también limitada. De todos modos, tal como la resonancia, informa seriamente sobre el daño muscular y vuelve a convertirse en un instrumento diagnóstico, aun cuando la indicación de este estudio hubiese sido una coronariografía no invasiva, como, por ejemplo, la tomografía.

Tipos de infarto

Este tema lleva a una discusión semántica y, por cierto, atractiva: "necrosis miocárdica o infarto del miocardio".

Ante estas circunstancias se ha convenido abrir un abanico de accidentes clasificados en "tipos de", en lugar de dividir las aguas entre necrosis e infarto, particularmente cuando coexisten otras situaciones no necesariamente vinculadas con una lesión de la placa ateroesclerótica pero con impacto en la viabilidad de las células.

Así se estableció una serie de cinco diferentes "tipos de infarto", considerando prudentemente aque-

llos surgidos de manera espontánea por un daño ocurrido en la formación ateroesclerótica, y los inducidos por fenómenos claramente identificables como, por ejemplo, las razones secundarias que alteran el consumo y transporte natural del oxígeno, o incluso mecánicos, como la cirugía o la angioplastia coronarias.

Esta sencilla clasificación, en caso de ser aplicada, puede tener un claro impacto en los resultados de futuros ensayos clínicos. Teniendo en cuenta que, en la actualidad, la mayoría de estos ensayos intenta establecer el número de pacientes a incluir a partir de la tasa de eventos isquémicos esperables en las poblaciones estudiadas, podrá discernirse, a partir de esta clasificación, si los mismos, particularmente el número de infartos, surgen de una forma espontánea o de otra forma, distinta de ésta. Este aporte no resulta menor al momento de definir el éxito o el fracaso de una estrategia médica estudiada.

Tanto en estos estudios como en las intervenciones, sean cirugías de *bypass* o angioplastias coronarias, la definición se ha realizado a partir de las magnitudes alcanzadas por los niveles séricos de enzimas. A tal fin, la Comisión ha propuesto segmentar en cortes múltiples los hallazgos en suero de estas enzimas, de manera tal que el valor plasmático alcance la suficiente solidez como para reconocer la necrosis y distinguir entre infarto del miocardio espontáneo o inducido de manera indubitable; de tal modo que la muerte súbita de una persona no debiera ser atribuida a infarto en caso de no contar con una muestra sanguínea previa al desenlace fatal que demuestre daño celular, o que haya habido signos o síntomas coronarios previos.

Llamado a implementar un lenguaje universal

El hecho de que varias sociedades científicas, que agrupan a decenas de fuerzas de tareas distribuidas en el mundo, intenten unificar la definición del infarto del miocardio no debería pasar desapercibido.

Somos absolutamente concientes de que existen variaciones importantes en los estilos de formación médica en todo el mundo, la mayoría de las veces con criterios arbitrarios, a lo cual se superponen ecos culturales ajenos unos de otros.

La muerte y su causa, especialmente cuando se produce en forma súbita, es atribuida a razones diversas. Mientras en nuestro país el denominado *paro cardiorrespiratorio no traumático* es más que frecuente, en Oriente se lo presume como de origen cerebrovascular. La clasificación universal que se presenta intenta promover en la sociedad la necesidad de probar si el episodio mortal fue o no de origen cardiovascular lo cual, sin duda alguna, contribuirá a redireccionar las políticas sanitarias en busca de una expansión agresiva de campañas de prevención sobre la población general.

El grupo de tareas ha entendido que puede arribarse al diagnóstico del infarto desde varios ángulos. Esto no significa que la definición tradicional de infarto de miocardio, apoyada en la clínica construida con los síntomas y signos del enfermo, quede relegada. Simplemente señala que, en 2008, integrar los mismos en función del tiempo en que ocurre el accidente, para acertar la estrategia médica y preservar la función cardíaca como determinante de la sobrevida, es, prácticamente, un mandato académico.

El mayor detenimiento en la interpretación del trazado electrocardiográfico, la cuidadosa inserción del laboratorio dentro del contexto clínico que presenta el enfermo, así como el avasallante paso que significan las técnicas de imágenes no invasivas, amplían las oportunidades de arribar a un diagnóstico certero.

El llamado a la implementación de esta definición y clasificación universal del infarto del miocardio es más que urgente en las regiones económicamente postergadas. Una simple determinación química, como la troponina, sin importar si la misma ha sido pesquisada en el acme de su concentración luego de un accidente vascular o días después del mismo, basta para establecer el diagnóstico, en asociación con una clínica sospechosa. Aun cuando esa determinación no esté disponible, la lectura del trazado eléctrico, realizada de manera más detenida, y la combinación con técnicas de imágenes que señalen las alteraciones de la motilidad, contribuirán sustancialmente en la identificación de sujetos en riesgo de accidente vascular subsiguiente y mayor, y permitirán tomar las medidas necesarias para atenuar el mismo.

Por último, todos los integrantes de esta Comisión somos concientes de que la nueva propuesta no es una verdad absoluta, así como también de que la misma no viene a reemplazar, por el momento, a la antigua definición generada por la Organización Mundial de la Salud. El ánimo es ampliar las oportunidades de obtener un mejor diagnóstico aprovechando el espectacular avance tecnológico de la medicina, reduciendo así, como reza el texto original, la distancia entre la sospecha del evento cardiovascular y las oportunidades terapéuticas actuales, con el único propósito de salvar la vida.

SUMMARY

FOR THE BEST UNDERSTANDING OF WHAT MYOCARDIAL INFARCTION MEANS

During the last 30 years, myocardial infarction definition was extremely tough, strong enough to give a chance of a doubt. Nowadays, we are able to call that as a could pursuit diagnosis. A late diagnosis for taking any therapeutic strategy in order to save a human life. Suspected diagnosis of myocardial infarction means the opportunity to convince much more individuals to reduce mortality.

This is a key point. A new definition includes the novel concept of "hot pursuit diagnosis" in order to keep in mind

the chance to offer reperfusion to those with a chest pain irrespectively of ST segment alteration. However, the major message of this novel definition is to look for the diagnosis as soon as we can do it.

In the light of several tools we have today, a rapid presumption of myocardial infarction means much more that we can imaging. We do not need to wait for a simple blood determination of myocardial necrosis. The clinical skills or even imaging diagnosis may serve to support the idea of suspected up coming diagnosis of myocardial infarction.

Three decades are looking us. Technology and knowledge are changing and challenge our mind. This is not the end. This is just the beginning.

Key words: *Myocardial infarction. Definition. Diagnosis.*

Bibliografía

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD, on behalf of The Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction: Universal definition of myocardial infarction. Circulation 2007; 116: 2634-2653.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD, on behalf of The Joint ESC-ACCF-AHA-WHF Expert Consensus: Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 20: 2525-2538.
3. Gurfinkel E: El infarto del miocardio. *En*: Gurfinkel E: La enfermedad coronaria. Buenos Aires, Ediciones Journal 2008 (en prensa).
4. Prinzmetal M, Shaw CM, Maxwell M: Studies on the mechanism of ventricular activity. The despolarization complex in pure subendocardial infarction: role of the subendocardial region in the normal electrocardiogram. Am J Med 1954; 16: 469-488.

Hay que leer los mejores libros antes que los peores. En caso contrario puede ocurrir que se pierda para siempre el deseo de leer los mejores.

THOREAU

Control de calidad en prevención del tromboembolismo venoso y sobre las estrategias para corregir las omisiones (PRETEV)

CARLOS A. BECKER, CARLOS A. CARLESSI, ALEJANDRA FRADEGRADA

El tromboembolismo venoso es una patología frecuente, con elevada morbimortalidad, responsable del 10% de las muertes hospitalarias. En la actualidad se dispone de eficaces estrategias para su prevención, las cuales permiten reducir su incidencia y sus complicaciones, la morbimortalidad y los costos. Sin embargo, un importante número de pacientes hospitalizados no tiene acceso a ellas. Presentamos un estudio prospectivo, realizado en nuestro hospital, para evaluar la aplicación de medidas preventivas de la enfermedad tromboembólica venosa, con posterior intervención educativa tendiente a optimizar la conducta del equipo médico y evaluar el resultado de la intervención propuesta tres meses después. Fueron encuestados 808 pacientes, 406 en el grupo basal y 402 luego de la intervención. El 84% de los pacientes hospitalizados presentó factores de riesgo para tromboembolismo venoso; el 33,7% presentó tres o más factores de riesgo. Se observó que la aplicación de medidas de prevención no se llevaba a cabo en uno de cada tres pacientes de alto riesgo. La intervención realizada no logró mejorar globalmente el hábito del equipo médico. Se concluyó que la prevalencia de factores de riesgo así como la alta tasa de omisión concuerda con los informes de otros investigadores. La intervención propuesta por el estudio PRETEV (charlas personalizadas y talleres interactivos en cada Servicio, y material instructivo con esquemas dispuesto en cada *office* de enfermería) no logró corregir las omisiones.

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 27-33

Palabras clave: Tromboembolismo venoso. Factores de riesgo. Prevención. Control de calidad.

Dime y lo olvido, enséñame y lo recuerdo, involúcrame y lo aprendo.

BENJAMIN FRANKLIN (1706-1790)

El tromboembolismo venoso (TEV) es una enfermedad frecuente, con elevada morbimortalidad, no sospechada en un elevado porcentaje de casos y de diagnóstico no siempre fácil por falta de disponibilidad de medios. Mediante la aplicación de estrategias eficaces para su prevención se puede reducir la incidencia de esta patología, sus complicaciones, la morbimortalidad y los costos.

Las dos manifestaciones más frecuentes del TEV son la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo de pulmón (TEP). No obstante, cuando hablamos de TEP implícitamente consideramos a la TVP, su principal fuente de origen. Ambas entidades comparten la misma epidemiología, etiopatogenia, factores de riesgo, prevención y tratamiento, aunque la tasa de mortalidad difiere considerablemente.

Se estima que el TEP ocupa el tercer lugar como causa frecuente de enfermedad y muerte cardiovascular, luego de la cardiopatía isquémica y del *stroke*[1], estimándose que es responsable del 5% de la mortalidad total en la población adulta ambulatoria y del 10% de las muertes intrahospitalarias[2-7]. También se ha estimado que entre el 10% y el 25% de los pacientes con TEP muere antes de acceder al control médico[8,9], de manera que la única forma de proteger a estos individuos es prevenir la TVP, y por lo tanto el TEP.

De lo antedicho se deduce la importancia de la profilaxis del TEV. Su indicación se funda en el hecho de que se trata de una patología frecuente y grave, con elevada morbimortalidad; de un grupo de pacientes que probablemente morirá en forma brusca antes de poder acceder a un tratamiento eficaz y cuya única posibilidad es la prevención; de una población que puede presentar dificultades especiales para la sospecha clínica de TVP o TEP, tal como lo demuestran las necropsias; y de que la confirmación de TEP requiere la utilización de métodos diagnósticos no siempre disponibles. Cabe

Servicio de Cardiología. Sección Prevención Cardiovascular. Hospital José María Cullen. Santa Fe.

Dirección postal: Pedro Ferré 872. 3000 Santa Fe. Santa Fe.

e-mail: carlosalbertobecker@gmail.com

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

recordar que es una población de pacientes que, aun contando con un tratamiento apropiado para la enfermedad tromboembólica venosa y con una profilaxis eficaz, mantiene una elevada morbimortalidad. Se ha estimado que el 60% de los casos se produce en pacientes hospitalizados o inmovilizados en su domicilio o en asilos, lo cual facilita su identificación y permite una mejor aplicación de las medidas de prevención, siendo la relación costo-beneficio claramente favorable a la prevención. De manera que resulta una grave omisión la no adopción de medidas preventivas del TEV.

Pese a la magnitud del cuerpo de evidencia disponible acerca de la eficacia de las estrategias de prevención de la TVP, un importante número de pacientes hospitalizados no las recibe. En tres registros multicéntricos recientes[11-13], que reclutaron casi 9.000 pacientes internados con criterios diagnósticos para TEV, se observó que sólo entre el 24% y el 68% de los enfermos recibió profilaxis. En un estudio prospectivo realizado con enfermos internados en áreas de cuidados intensivos, Keane[14] reconoció que sólo el 33% recibió profilaxis para TEV, con una demora inicial de 2 ± 2,8 días; esta tasa coincide con los hallazgos de Anderson[15] quien informó una tasa de omisión del 29% en pacientes de alto riesgo.

Con la finalidad de evaluar la aplicación de estrategias para la prevención del TEV en el Hospital José María Cullen (Santa Fe), diseñamos un estudio prospectivo de corte transversal, con intervención posterior tendiente a modificar la conducta médica (en caso de no ser la apropiada) y evaluar la eficacia o no de la intervención implementada con un plazo de tres meses.

Los objetivos del estudio fueron:

1) Definir la prevalencia de factores de riesgo para TEV en una población hospitalaria.

2) Evaluar la eficacia de la aplicación de estrategias para la prevención del TEV en nuestro hospital, según las normas planteadas en la conferencia de consenso del ACCEP en 2004, tanto en forma global como en cada uno de los Servicios en particular. Debe tenerse en cuenta que las posibilidades reales de nuestra institución en lo que respecta a prevención son el empleo de heparina no fraccionada y ocasionalmente medias de compresión graduada.

3) Una vez realizada la evaluación, organizar reuniones con el personal de cada Servicio para mostrar la situación basal de la institución e incentivarlo a mejorar la ejecución de las estrategias a partir de esta intervención, que incluyó una charla de actualización de 60 minutos, un taller sobre epidemiología y estrategias de prevención del TEV, y finalmente el análisis de la situación de cada Servicio en cuestión.

4) Realizar una nueva encuesta 90 días después de la reunión informativa en cada Servicio, con el fin de evaluar la eficacia de la intervención aplicada (charla, taller y material instructivo).

MATERIAL Y METODO

El diseño del estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del hospital, con la conformidad de todos los jefes de servicio de la institución.

Para la muestra basal, se realizaron dos cortes transversales de la población de pacientes adultos internados en el hospital José María Cullen de Santa Fe; de igual manera, se realizaron dos cortes transversales para el control postintervención. No fueron incluidos en el estudio los pacientes del servicio de guardia ni los que concurrían al hospital de día. Tampoco los internados en el servicio de neonatología.

Se confeccionó una planilla para la recolección de datos demográficos de cada paciente: servicio al que pertenece, diagnóstico, fecha de ingreso y días de internación, factores de riesgo, medidas de prevención tomadas (con dosis y fechas) y condiciones especiales que pudiesen modificar o contraindicar las mismas, justificando su ausencia.

Las encuestas estuvieron a cargo de los médicos residentes y concurrentes del Servicio de Cardiología del hospital.

En nuestro hospital estatal evaluamos la indicación de profilaxis para TEV mediante el empleo de heparina no fraccionada (HNF) y, ocasionalmente, medias de compresión graduada (MCG).

En este estudio consideramos adecuadamente tratados a los pacientes de moderado y alto riesgo con indicación de HNF y/o MCG, o a aquellos pacientes anticoagulados terapéuticamente y quienes tenían contraindicación para HNF en dosis profilácticas. Se consideraron omisiones los pacientes de moderado o alto riesgo no comprendidos en estas tres categorías.

La etapa inicial comprendió dos cortes transversales de la población hospitalaria adulta, separados uno de otro por 60 días.

Se identificaron los factores de riesgo (FR) reconocidos y se clasificó a los pacientes, según el número de FR presentes, en bajo, moderado y alto riesgo, tanto clínico como quirúrgico.

Se estimó el número de pacientes con FR, la asociación de FR en un mismo paciente y la aplicación u omisión de estrategias para la prevención del TEV.

Los resultados obtenidos en las encuestas fueron comunicados al equipo médico de cada Servicio y se instruyó convenientemente al cuerpo médico en epidemiología, etiopatogenia y profilaxis del TEV. Se entregó también material educativo para cada *office* de enfermería, recordando la importancia de la aplicación de las medidas de prevención.

En esta etapa también se evaluó el interés del equipo médico de cada Servicio, considerando el número de asistentes a las reuniones informativas y el grado de participación en el debate.

Noventa días después de la reunión en cada Servicio, y sin aviso previo, se realizó una segunda encuesta

en la población de pacientes internados, con la finalidad de evaluar los resultados de la primera intervención orientada a corregir las omisiones en prevención. Se estimó adecuado lograr un incremento absoluto, respecto al basal, del 20% en la indicación de medidas profilácticas en los grupos de mayor riesgo.

Fueron considerados "servicios clínicos" los de Terapia Intensiva, Unidad Coronaria, Cardiología, Clínica Médica y Neurología, sobre la base de la preponderancia de enfermos no quirúrgicos y el consenso implícito habitual entre los médicos del riesgo de TVP en los enfermos quirúrgicos y traumatológicos, con mayor arraigo en ellos en lo que respecta a la aplicación de medidas para prevención del TEV. Fueron considerados "servicios quirúrgicos" los de Cirugía, Traumatología, Neurocirugía, Urología y Tocoginecología.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como media y desvío estándar (DS) para las variables numéricas con distribución gaussiana, como media más rango en las de distribución no gaussiana y con el número de observaciones y proporciones para las categóricas o dicotómicas.

Para comparar las variables entre el grupo basal y el postintervención se utilizó la prueba t de Student para las variables continuas gaussianas, y la prueba de chi cuadrado para las variables categóricas. Fueron considerados estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. La prueba de Fischer fue ejecutada en las situaciones indicadas.

RESULTADOS

Características de la población

A partir del 15 de marzo de 2006 se encuestaron 808 pacientes, 406 de los cuales (50,2%) (IC95% 46,7-53,7) correspondieron a los dos cortes basales y 402 (49,8%) (IC95% 46,3-53,3) posteriores a la intervención educativa (60 a 90 días después de la misma). El número de pacientes encuestados en cada Servicio se detalla en la Tabla 1. La edad media fue de 46,6 ± 18 años (media ± 2 DS) y la media de internación fue de 14,2 días (1-180 días). El 54% de la población hospitalaria fue de género masculino, manteniéndose en ambas encuestas la misma relación.

El 61,3% de los pacientes (IC95% 58,7-64,6) era mayor de 40 años de edad y el 29,5% (IC95% 26,4-32,8) era mayor de 60 años. El FR más frecuente fue la edad mayor de 40 años y, en segundo lugar, la inmovilización (53,3%; IC95% 49,8-56,8).

En la Tabla 2 se presenta la prevalencia de FR en forma global y en cada grupo. El 14,6% (IC95% 12,3-17,3) de los 808 pacientes de la población hospitalaria no tenía FR reconocibles; el 26,9% (IC95% 23,9-30,1) presentaba un FR; el 26,2% (IC95% 23,3-29,4) presentaba dos FR; el 23,1% (IC95% 20,3-26,2) presentaba tres FR; el 10,6% presentaba cuatro o más FR.

TABLA 1

DISTRIBUCION DE LOS SERVICIOS ENCUESTADOS CON SU INTERVALO DE CONFIANZA (IC95%)

Servicio	*N°*	*% (IC95%)*
Clínica médica	107	13,3 (11,0-15,8)
Cardiología	114	14,5 (12,2-17,2)
Urología	53	6,6 (5,0-8,6)
Neurocirugía	74	9,2 (7,3-11,4)
Neurología	44	5,5 (4,0-7,3)
UCO	37	4,6 (3,3-6,3)
UTI	34	4,2 (3,0-5,9)
Cirugía	121	15,0 (12,6-17,7)
Traumatología	116	14,4 (12,1-17,0)
Tocoginecología	104	12,9 (10,7-15,4)

UCO: Unidad Coronaria. UTI: Unidad de Terapia Intensiva.

Los pacientes del grupo basal recibieron profilaxis para TEV en el 44,2% de los casos (IC95% 36,5-47,5) cifra que se incrementó al 56,6% en los sujetos con tres FR y al 75% en aquellos con cuatro o más FR. Cuando consideramos en forma conjunta al grupo con tres o más FR, se omitieron estas medidas en el 33,1% de los casos.

Sólo tres Servicios mostraron una aceptable tasa de implementación de medidas profilácticas: Unidad Coronaria, Cardiología y Traumatología, con la salvedad de que la Unidad Coronaria posee una importante proporción de pacientes anticoagulados terapéuticamente, lo cual les confiere protección para el TEV.

Intervención

Las reuniones en cada Servicio (Clínica Médica, Cirugía, Traumatología, Urología, Neurología, Neurocirugía y Tocoginecología) se cumplieron según lo planeado. El Servicio de Cardiología no formó parte de las reuniones programadas porque sus integrantes habían participado en la ejecución del Estudio PRETEV, pese a lo cual se autoevaluaron al comienzo del estudio y postintervención.

En el caso de los servicios de Terapia Intensiva y Unidad Coronaria, cuyos médicos concurren al hospital sólo en su día de guardia, se propuso una entrevista con los coordinadores. En Terapia Intensiva la intervención coincidió con cambios en la coordinación, de modo que tal vez la intervención planteada en nuestro trabajo no constituye el único factor al que se puede atribuir una mejora en la aplicación de las estrategias de prevención.

Para lograr una mayor participación de los médicos de cada Servicio se buscó personalizar las reuniones, de manera que los resultados fueron comunicados sólo a sus integrantes, evitando potenciales comparaciones. Las reuniones fueron interactivas, con participación efectiva, y los médicos de cada Servicio expresaron cla-

TABLA 2
DISTRIBUCION DE LOS FACTORES DE RIESGO EN CADA GRUPO Y LA ASOCIACION DE LOS MISMOS

	General N (%)	*Basal* N (%)	*Intervención* N (%)	*p*
Edad > 60 años	238 (29,5)	104 (25,0)	134 (33,0)	0,008
Edad > 40 años	495 (61,3)	232 (57,1)	263 (65,0)	0,007
Catéter central	45 (5,5)	22 (5,4)	23 (5,7)	0,42
Inmovilización	431 (53,3)	187 (46,1)	244 (60,0)	< 0,001
EPOC	49 (6,0)	15 (3,7)	34 (8,5)	0,002
Obesidad	192 (23,7)	86 (21,2)	106 (26,0)	0,049
Várices	172 (21,2)	75 (18,5)	97 (24,0)	0,03
Sepsis	5 (0,6)	1 (0,2)	4 (1,0)	0,18
ICC actual	32 (3,9)	11 (2,7)	221 (5,2)	0,42
Stroke	31 (3,8)	12 (2,9)	19 (4,5)	0,34
Cirugía abdominopelviana	59 (7,3)	19 (4,7)	40 (10,0)	0,02
Cirugía traumatológica	42 (5,1)	15 (3,7)	27 (6,7)	0,037
Sin FR	118 (14,6)	73 (18,0)	45 (11,2)	0,003
1 FR	207 (26,9)	116 (28,0)	101 (25,0)	0,13
2 FR	212 (26,2)	115 (28,0)	97 (24,1)	0,08
3 FR	187 (23,1)	76 (18,0)	111 (27,0)	0,01
Más de 3 FR	86 (10,6)	28 (7,0)	58 (14,4)	0,001
Edad	46,7 ± 17	46,6 ± 18	48 ± 18	0,53
Sexo (M/F)	54,4/45,6	54,4/45,5	54,3/45,6	0,49
Días de internación	14,2 (1-150)	14,9 (1-150)	13,7 (1-142)	0,27

ra preocupación por corregir las omisiones en la prevención del TEV. Se insistió en la epidemiología, la estratificación del riesgo y la profilaxis del TEV, y también en la conveniencia de hacer docencia en el tema en el cuerpo de enfermeras; de allí la importancia de dejar material educativo en el *office* de enfermeras.

Resultados de la intervención

El grupo postintervención presentó mayor carga de FR, tanto individual como de manera asociada, respecto del grupo basal, con resultados más notorios en los pacientes de alto riesgo (tres o más FR), con un incremento del 25% en el grupo basal al 41,4% en el grupo postintervención.

En la Figura 1 se presenta el porcentaje de pacientes de la población hospitalaria total al que se aplicó medidas de prevención para TEV. Al considerar la población hospitalaria total (808 pacientes) se observó que el 38,5% presentaba 3 FR y el 27,9% presentaba 4 o más FR, con una tasa de omisión de medidas de prevención del 35,1%.

Los pacientes del grupo basal recibieron profilaxis para TEV en el 44,2% de los casos (IC95% 36,5-47,5) y, luego de la intervención programada, en el 50,2% (p = 0,037); el incremento es estadísticamente significativo pero carece de significación clínica, especialmente teniendo en cuenta que el grupo postintervención mostró mayor prevalencia de FR. El impacto de la intervención no se reflejó en los pacientes de alto riesgo (con 3 o más FR) puesto que el porcentaje de sujetos sin profilaxis continuó siendo muy importante, incluso mayor que en el grupo basal. Uno de cada tres pacientes de alto riesgo permaneció sin profilaxis (Figura 2). La tasa de omisión en los sujetos con 3 o más FR fue del 33,1% en el grupo basal y del 38,4% en el grupo postintervención.

En el análisis por Servicio sólo se observó un incremento significativo en la aplicación de medidas profilácticas en Clínica Médica y en Terapia Intensiva (con una alta tasa de postoperatorios y politraumatizados) en tanto la Unidad Coronaria y el Servicio de Traumatología mantuvieron las mismas tasas elevadas.

El resto de los Servicios no presentó cambios y el incremento de la profilaxis del TEV en ellos no fue estadísticamente significativo. Esto podría explicarse, en

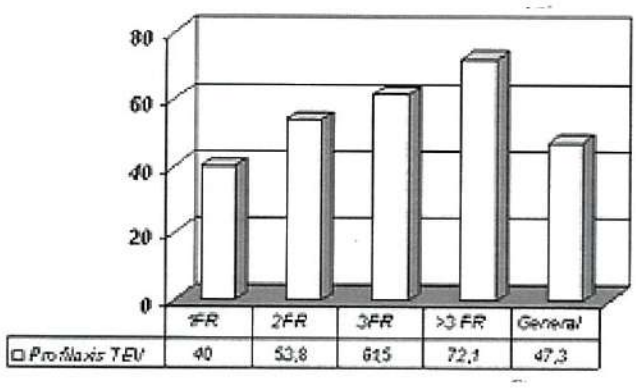


Figura 1. Pacientes con profilaxis para TEV de acuerdo con los factores de riesgo clínico.

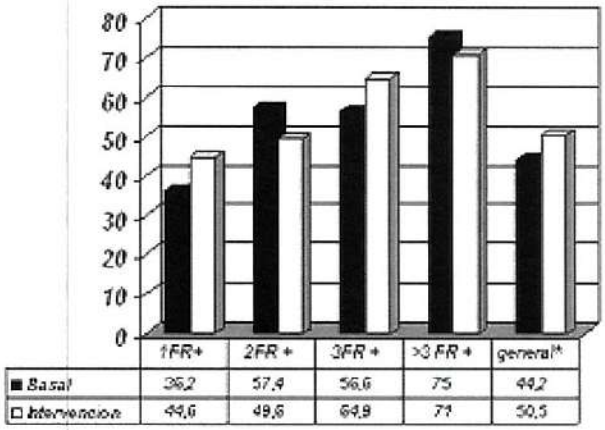


Figura 2. Impacto de la intervención educativa sobre la tasa de utilización de medidas preventivas para TEV. *: p = 0,034. +: p = NS.

Tabla 3

IMPACTO DE LA IMPLEMENTACION DE MEDIDAS PARA PROFILAXIS DE TEV EN LOS SERVICIOS ENCUESTADOS

Servicio	*Basal (%)*	*Intervención (%)*	*p*
UCO	88,9	94,7	0,47
UTI	50,0	80,0	0,05
Cirugía	26,0	25,0	0,43
Clínica médica	59,2	81,0	0,01
Urología	3,6	8,0	0,45
Neurocirugía	7,9	16,7	0,21
Neurología	34,8	47,0	0,28
Traumatología	79,0	83,3	0,38
Tocoginecología	6,3	17,9	0,06
Cardiología	71,0	65,5	0,32

UCO: Unidad Coronaria. UTI: Unidad de Terapia Intensiva.

parte, por una mayor proporción de pacientes de alto riesgo con mejor tasa de aplicación de medidas de prevención, y no como una mayor adherencia en respuesta a la intervención realizada.

En el Servicio de Tocoginecología (con mayor proporción de pacientes sin factores de riesgo clínico) el aumento de la tasa de profilaxis no fue estadísticamente significativo (Tabla 3).

El incremento estadísticamente significativo en la tasa de profilaxis en los servicios clínicos se evidenció de manera global, con un incremento del 11,1% (p = 0,01); no así en los servicios quirúrgicos en los que la tasa de profilaxis efectiva prácticamente no varió (Figura 3).

Al analizar la respuesta en los servicios clínicos, nuevamente se destaca el aumento en la aplicación de las medidas de prevención en los pacientes de bajo riesgo clínico (1 FR), sin impacto en aquellos con mayor riesgo (3 o más FR) (Figura 4). Estos hallazgos cuestionan la repercusión lograda por la intervención implementada en el grupo de mayor riesgo.

Si bien los servicios de Terapia Intensiva y Clínica Médica presentaron un aumento definido en la aplicación de las medidas de prevención para el TEV, con incrementos absolutos del 30% y el 21,8% respectivamente, fue el Servicio de Unidad Coronaria el que aplicó en mayor proporción las medidas de prevención, probablemente condicionado por el elevado número de pacientes anticoagulados terapéuticamente. De manera que las intervenciones programadas para corregir omisiones en profilaxis del TEV sólo se reflejaron en determinados servicios.

DISCUSION

En una serie necrópsica[16] que incluyó todos los óbitos ocurridos en la ciudad de Malmö (Suecia) durante un

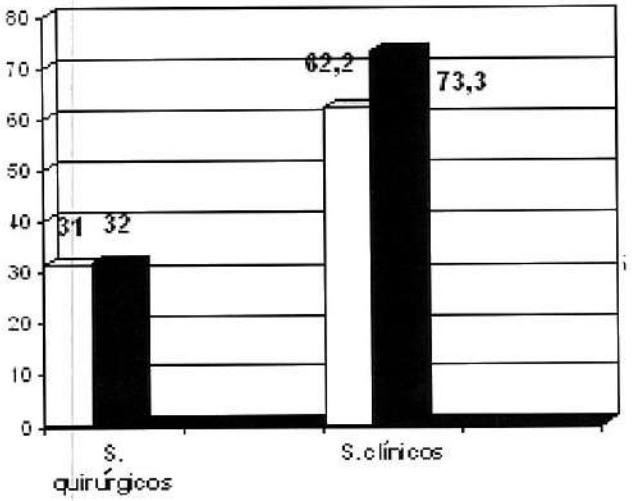


Figura 3. Incremento de la tasa de medidas preventivas para TEV en los servicios clínicos y quirúrgicos. Barras negras: grupo intervención. Barras blancas: grupo basal.

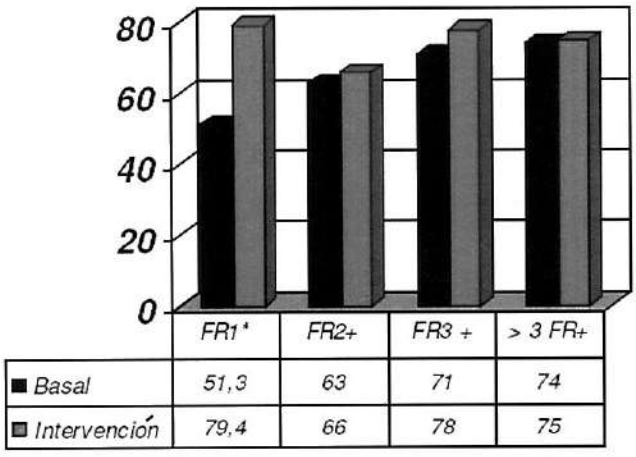


Figura 4. Discriminación por factores de riesgo (FR) para TEV del impacto de la intervención en los servicios clínicos. *: p = 0,01. +: p = NS.

año, el TEV reciente (menos de 30 días de evolución) fue identificado en el 30% de los pacientes internados y sólo en el 5% de los que ocurrieron fuera de centros asistenciales, ratificando el mayor riesgo de los pacientes internados.

Además, los estudios necrópsicos de pacientes hospitalizados han reconocido al TEP como responsable o cocausante de muerte en el 5%-10% de los óbitos hospitalarios. Pero la información más valiosa de estos estudios es que en más de dos tercios de los casos no hubo sospecha diagnóstica de TEP, incluso en aquellos pacientes que fallecieron por esta causa[17,18], hecho que valoriza aún más la importancia capital de la prevención en esta patología.

La mayor incidencia de TEV en poblaciones hospitalarias[19,20] se debe a la alta prevalencia de factores de riesgo en estos pacientes y, especialmente, a la inmovilización.

En un estudio que incluyó a 2.070 pacientes de cirugía general, la presencia de un FR duplicó la probabilidad de TEP, mientras que la presencia de 3 o más FR decuplicó el riesgo.[21]

Se estima que el 60% de los casos de TEV se produce en pacientes hospitalizados o inmovilizados y asistidos en su domicilio o en asilos, lo cual facilita su identificación y, por lo tanto, propicia la aplicación de las medidas de prevención.[22]

El diagnóstico y tratamiento del TEV es más complejo y costoso que su prevención[23], sin olvidar las frecuentes omisiones en la sospecha temprana y las graves consecuencias que ellas implican. En la actualidad, y desde hace varios años, se dispone de efectivas estrategias para la prevención del TEV en pacientes quirúrgicos y traumatológicos, con favorable relación costo/beneficio y riesgo/beneficio, y con probada eficacia para prevenir TVP, TEP y TEP fatal. Sin embargo varios estudios han evidenciado su omisión frecuente.

Es sobre esta realidad que diseñamos el presente trabajo prospectivo para definir la situación del hospital público de nuestra provincia en el que reconocimos, en un 86% de los pacientes internados, la presencia de FR para TEV. En el 33,7% de los casos se identificaron 3 o más FR, llamando nuestra atención el hecho de que un tercio de la población hospitalaria fuese de alto riesgo.

Al agrupar a esa población por Servicios, el número de sujetos en cada uno de ellos no permite el adecuado análisis por subgrupos o por Servicios. Pese a esto se analizó el comportamiento de cada Servicio y también se trabajó agrupando a la población hospitalaria en dos tipos de servicios: clínicos y quirúrgicos.

Si bien la intervención propuesta generó un leve incremento en la tasa global de profilaxis en los servicios clínicos, este incremento fue a expensas de los pacientes de bajo riesgo y no de los de riesgo alto, caso en el que no se apreciaron variaciones (Figura 4). No deja de sorprender que el 33% de los internados con 3 o más FR no haya recibido profilaxis para TEV.

Las charlas interactivas, orientadas a la patología específica de cada especialidad, y con estadísticas precisas para cada Servicio, sólo lograron motivar al grupo con discusiones interesantes y aparentemente comprometidas, pero sin resultados prácticos al cabo de 60 o 90 días.

Es necesario destacar que, en la muestra basal, los servicios quirúrgicos presentaron una tasa de profilaxis más baja que los servicios clínicos, y si a esto se agrega el factor de riesgo asociado con el tipo de intervención quirúrgica, la tasa de omisión es realmente alarmante. Se debe enfatizar la necesidad de corregir la situación actual en nuestra institución, la cual dista mucho de lo que debe ser. No es ético no aplicar una intervención tan sencilla y efectiva (análoga a la vacunación en cuanto a su impacto) como la utilización de medidas profilácticas para el TEV.

Anderson[10] logró modificar la alta tasa de omisión en prevención del TEV, en pacientes de alto riesgo, en 15 hospitales de los Estados Unidos mediante un programa de educación médica continua. La tasa de aplicación de medidas preventivas se incrementó del 29% (preintervención) al 52%, hecho que también repitió Davies.

La prevención del TVP es la única estrategia posible para pacientes que no tendrán oportunidad de acceder oportunamente a un servicio de atención médica y que morirán antes de ser asistidos, y también lo es para aquellos cuyo diagnóstico de sospecha no fue planteado por el médico tratante. No debemos olvidar en este análisis, por el impacto que tiene en salud pública, el costo del diagnóstico y del tratamiento del TEV, de sus complicaciones y de la morbimortalidad de esta patología, aun cuando se inicie tempranamente su tratamiento.

CONCLUSIONES

La elevada prevalencia de factores de riesgo para TEV en nuestros pacientes concuerda con la reportada por otros investigadores, coincidiendo también la elevada tasa de omisión en la aplicación de estrategias para prevención de futuros eventos tromboembólicos.

Nuestra intervención con charlas interactivas con los médicos de cada Servicio del hospital y mediante instructivos con esquemas para la implementación de medidas profilácticas para la enfermedad tromboembólica venosa que colocamos en cada *office* de enfermería no logró corregir las omisiones en su aplicación, excepción hecha de los servicios de Clínica Médica y de Terapia Intensiva. La participación activa del equipo médico, a partir del interés demostrado en las charlas y talleres interactivos no produjo el impacto que estimamos inicialmente. La intervención propuesta en el Estudio PRETEV logró interesar, pero no logró modificar los hábitos del equipo de salud en el área de pre-

vención. Ante este inesperado resultado, que difiere de lo reportado en la literatura, proponemos un modelo de educación médica continua que contemple, además de las charlas y los talleres interactivos, la entrega personalizada de material bibliográfico, con evaluaciones posteriores en el tema. También proponemos la realización de auditorías periódicas de control de calidad y de gestión, con el fin de generar cambios concretos en la conducta médica, teniendo en cuenta los beneficios demostrados.

SUMMARY

QUALITY, MANAGEMENT CONTROL AND STRATEGIES TO PREVENT VENOUS THROMBOEMBOLISM IN AN ACUTE CARE HOSPITAL. AN EVALUATION OF MEASURES ADOPTED TO CORRECT OMISSIONS

Venous thromboembolism (VTE) is a frequent disease with high morbi-mortality and is responsible for 10% of hospital deaths. Its incidence and associated morbi-mortality can be reduced with available strategies but only few in-hospital patients receive them.

Material and methods. *Prospective evaluation of preventive strategies application, followed by educative intervention to improve medical behaviour when necessary, and re-evaluation three months after changes were introduced.*

Results. *A total of 808 patients were evaluated, 406 at baseline and 402 after an intervention: 84% had risk factors for VTE and 33.7% had 3 or more risk factors. Only one in three of high risk patients received prophylaxis, and the educative intervention failed to improve medical behaviour.*

Conclusions. *The prevalence of VTE risk factors as well as the omission in preventive strategies application were similar to the ones reported by other investigators. Our intervention, based on lectures tailored to each hospital service and posters left at each nurse station, failed to overcome the omissions.*

Key words: *Venous Thromboembolism. Risk factors. Thrombo prophylaxis. Quality assessment. Quality of care.*

Bibliografía

1. Palla A, Giuntini G: Highlights and final remarks. Chest 1995; 107 (Suppl 1): 56S-57S.
2. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D: Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. Br Med J 1991; 302: 709-711.
3. Sandler DA, Martin JF: Autopsy proven embolism in hospital patients. Are we detecting enough deep vein thrombosis? J R Soc Med 1989; 82: 203-205.
4. Havig O: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors. Acta Chir Scand 1977; 478 (Suppl): 1-120.
5. Saeger W, Genzkow M: Venous thrombosis and pulmonary embolism in postmortem series: probable causes by correlations of clinical data and basic diseases. Path Res Pract 1994; 190: 394-399.
6. Karwinsky B, Svendsen E: Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. J Clin Pathol 1989; 42: 135-139.
7. Mordeglia F, Gandulla L, Bertorello M y col: Tromboembolismo pulmonar agudo: estudio de 140 casos con comprobación necrópsica. Medicina 1977; 32: 112-126.
8. Dalen JE, Alpert JS: Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975; 17: 259-270.
9. Heit JA: The epidemiology of venous thromboembolism in the community implications for prevention and management. J Thromb Thrombol 2006; 21: 23-29.
10. Guías para Diagnóstico, Tratamiento y Prevención del TEV. Federación Argentina de Cardiología 2006. Accesible en http://www.fac.org.ar/moodle/course/view.php?id=9
11. Goldhaber SZ, Tapson VA: A prospective registry of 5451 patients with ultrasound confirmed deep vein thrombosis. Am J Cardiol 2004; 93: 259-262.
12. Arecelus J, Caprini J, Monreal L y col: Management and outcome of acute venous thromboembolism: a prospective registry including 4011 patients. J Vasc Surg 2003; 38: 918-922.
13. Tapson VF, Decousus H, Piovella F y col: A multinational cohort study in acutely ill medical patients of practices in prevention of venous thromboembolism: findings of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE). Blood 2003; 102: 321a.
14. Keane MG, Ingenito EP, Goldhaber SZ: Utilization of venous thromboembolism prophylaxis in the medical intensive care unit. Chest 1994; 106: 13-14.
15. Anderson FA, Wheeler B, Goldberg RJ y col: Changing clinical practice. Prospective study of the impact of continuing medical education and quality assurance program on use of prophylaxis for venous thromboembolism. Arch Intern Med 1994; 154: 669-677.
16. Nordstrom M, Lindblad B: Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population: the city of Malmö, Sweden. APMIS 1998; 106: 378-384.
17. Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V: Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients. An autopsy study. Arch Intern Med 1988; 148: 1425-1426.
18. Nielsen HK, Bechgaard P, Nielsen PF y col: 178 fatal cases of pulmonary embolism in a medical department. Acta Med Scand 1981: 209: 351-355.
19. Heit JA, Melton LJ, Lohse CM y col: Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients versus community residents. Mayo Clin Proc 2001; 76: 1102-1110.
20. Horlander HT, Mannino DM, Leeper KV: Pulmonary embolism mortality in the United States 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. Arch Intern Med 2003; 163: 1711-1717.
21. Ageno W: Applying risk assessment models in general surgery: overview of our clinical experience. Blood Coagul Fibrinol 1999; 10 (Suppl 2): S71-S78.
22. Heit JA, O'Fallon VM, Petterson DM y col: Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med 2002; 162: 1245-1248.
23. Barisani A, Herschon C, Pellegrini RH y col: Consejo de Cardiología Clínica y Terapéutica Tiburcio Padilla. Rev Argent Cardiol 1996; 64: 511-514.
24. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA y col: Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 338S-400S.

Oxido nítrico y remodelamiento de arterias mamarias de *bypass* coronario. Impacto de la hipertensión arterial

CLAUDIO JOO TURONI*, RODRIGO MARAÑON*, JUAN MUNTANER†, VICTOR PROTO†, MARIA PERAL DE BRUNO*

La hipertensión arterial (HTA) produce cambios funcionales y estructurales de los vasos en los que estaría implicado el óxido nítrico (ON). En la cirugía de *bypass* coronario se usan arterias mamarias (AM) que prestarían mayor viabilidad que las venas safenas. En nuestro laboratorio encontramos que las AM, aun en presencia de disfunción endotelial, producían liberación de ON por activación de una ON sintetasa neuronal (nONS) extraendotelial. Objetivo: determinar en AM de pacientes con y sin HTA la presencia y tipo de remodelamiento y su relación con la HTA y el ON extraendotelial. Material y método: los pacientes con cirugía de *bypass* programada fueron divididos, según su historia clínica, en: GH (con HTA) y GN (normotensos). Anillos de AM de restos quirúrgicos se colocaron *in vitro* a una precarga de 2 g. El contenido de nitritos se midió por método colorimétrico (reacción de Griess) y la presencia de endotelio por la relajación a acetilcolina en AM precontracturadas con noradrenalina y por histología evaluando presencia de anti CD34. Para estudiar el remodelamiento se tiñeron secciones de AM con H&E y PAS y se usó el *software* Image J para el análisis *off-line* de los cortes. Resultados: se encontró ausencia de endotelio (E-) en el 92,3% de los pacientes. En AM E- del GH los valores de ON fueron menores que en GN (1.024 ± 76, n = 18 *vs* 1.476 ± 121, n = 14 pmol/mg de tejido; p < 0,003). Las AM E- del GH presentaron una menor relación luz/pared que las del GN (0,21 ± 0,03; n = 6 *vs* 0,75 ± 0,17; n = 10; p < 0,05) con una disminución de la luz arterial (p < 0,02) sin alteración del espesor de la pared. La presencia de HTA disminuyó el número de células musculares lisas vasculares (CMLV). El número de núcleos en GN fue 97,5 ± 11,0 *vs* 48,5 ± 2 en GH (n = 12, en 1C/40X; p <0,001), lo cual se correlacionó positivamente con los niveles de ON (r = 0,34; p < 0,04). Conclusiones: la HTA indujo un remodelamiento concéntrico en AM; sin embargo el espesor de la pared se mantuvo a expensas de una disminución de las CMLV. La liberación de ON en AM E- concuerda con observaciones previas, apoyando en este trabajo la hipótesis de que el ON extraendotelial estaría también implicado en los cambios estructurales a través de la activación de ONS presentes en las CMLV.

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37; 34-40

Palabras clave: Oxido nítrico extraendotelial. Hipertensión arterial. *Bypass* coronario.

En la regulación del tono vascular intervienen factores derivados tanto del endotelio como del músculo liso vascular. Entre los factores producidos por las células endoteliales se encuentran sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico (ON)[1] prostaciclina: PgI2, factor hiperpolarizante derivado del endotelio; sustancia que sería un metabolito del ácido araquidónico[2], y entre las sustancias vasocontrictoras se encuentran las endotelinas, la enzima conversora de endotelina, los endoperóxidos cíclicos y la enzima conversora de angiotensina II.

En la actualidad se considera que la capa media vascular es también un órgano activo en el cual las fibras musculares lisas y la matriz intersticial interactúan permanentemente. Como resultado de esa interacción dinámica se pueden producir cambios funcionales y estructurales de la pared vascular, que surgen como respuesta adaptativa a diversas condiciones hemodinámicas.

Por otra parte el endotelio regula otras funciones, como la agregación y la adhesión plaquetaria, la coagulación, la fibrinólisis, los procesos inflamatorios, el crecimiento vascular (angiogénesis), el funcionamien-

* Departamento Biomédico Orientación Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. INSIBIO-CONICET.

† Centro Modelo de Cardiología. Tucumán.

Dirección postal: Claudio Joo Turoni. Balcarce 32. 4000 Tucumán. Argentina.

e-mail: claudiojoo@hotmail.com

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

to y movimiento de las células inmunes [3,4], y la expresión de los receptores activados por proteasas (PARs)[5]. Dado el papel que ejerce el endotelio sobre la función vascular, a través de la regulación de una adecuada homeostasis de las sustancias vasoactivas, se acepta actualmente que su disfunción sería un evento importante y precoz en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares, como por ejemplo, la hipertensión arterial (HTA), la insuficiencia cardíaca, la enfermedad arterial periférica y la enfermedad coronaria[6]. Fisiopatológicamente, la biodisponibilidad del ON, determinada por el balance entre su síntesis y su degradación, jugaría un papel protagónico en estos estados patológicos. Se ha demostrado que en la producción de ON intervienen tres isoformas de la enzima óxido nítrico sintetasa (ONS): la endotelial (eONS o Tipo III) que se encuentra en las células endoteliales, la neuronal (nONS o Tipo I) que se expresa principalmente en células neuronales y en menor medida en células musculares esqueléticas, renales y glándulas endocrinas, y la inducible (iONS o Tipo II) que aparece en macrófagos y otras células inflamatorias[7]. Sin embargo, se ha descripto la presencia de nONS en tejido vascular[8].

Por otra parte es sabido que la HTA produce cambios funcionales en los diferentes lechos vasculares. Estos cambios modificarían estructuralmente los vasos produciendo un remodelamiento con alteraciones de la relación luz/pared[9]. En la fisiopatología del remodelamiento vascular también estaría implicado un disbalance entre la producción y la degradación de ON[10]. Una disminución de la producción de ON se relacionaría con una menor expresión de eONS, coincidente con ausencia o disfunción del endotelio. Un exceso en la producción en las especies reactivas de oxígeno (ROS), a partir de la activación de la NADPH oxidasa presente en el músculo liso, sería la principal causa de inactivación del ON. Esta acción de la NADPH ha sido descripta también por nuestro grupo de investigación, en arterias de modelos experimentales de HTA[11].

Uno de los lechos vasculares afectados por la HTA sería el coronario. En la cirugía de *bypass* coronario se usan frecuentemente puentes de arterias mamarias (AM), los cuales presentan una buena viabilidad a largo plazo. Se ha demostrado que el ON endotelial juega un importante papel en la performance del injerto coronario a mediano y largo plazo[12]. Si bien en algunos trabajos se propuso que las AM no presentaban disfunción endotelial[13], otros autores han observado disfunción endotelial en este vaso[14,15]. Además, esta disfunción endotelial se correlacionaría con el número de factores de riesgo cardiovascular que presenta el paciente. Pompilio y colaboradores encontraron también una inapropiada relajación endotelio-dependiente de AM de pacientes con HTA en relación con AM de pacientes normotensos sin factores de riesgo asociados[15], lo cual concuerda con lo propuesto por Huraux y colaboradores[16].

En nuestro laboratorio encontramos producción de ON en las AM incluso en presencia de disfunción endotelial[17]. Basándonos en hallazgos previos de la literatura que describieron presencia de nONS en células musculares lisas vasculares (CMLV) de arterias de cordón umbilical en humanos[18], en ese trabajo postulamos que este ON provendría de la activación de una nONS que estaría presente en las CMLV de AM.

Tomando en consideración los datos anteriores, los objetivos del presente trabajo con pacientes de cirugía de *bypass* programada fueron:

1. Determinar la presencia y tipo de remodelamiento en AM con disfunción endotelial, evaluando el posible impacto de la HTA.
2. Determinar la relación entre el remodelamiento y la producción de ON extraendotelial en pacientes con y sin HTA.

MATERIAL Y METODO

Grupo de estudio

Pacientes del Centro Modelo de Cardiología a los que se realizó cirugía programada de *bypass* coronario.

Según el antecedente de presencia o ausencia de HTA en la historia clínica al momento de la internación, los pacientes fueron divididos en dos grupos: Grupo Hipertenso (GH) (n = 12) y Grupo Normotenso (GN) (n = 18) Cabe destacar que, previo a la internación, las cifras tensionales estaban controladas en todos los casos (GN: 125 ± 7 mmHg / 7 5 ± 6 mmHg *vs* GH: 137 ± 4 mmHg / 77 ± 4 mmHg; p: NS). Se excluyó a los pacientes con diabetes, *stent* o cirugía previa de *bypass*.

Antes de la cirugía se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente, de acuerdo con el Comité de Etica Institucional.

Procesamiento de las muestras

Restos de AM extraídos de la cirugía se colocaron en solución de Ringer (mM: NaCl 118,3; KCl 4,7; $CaCl_2$ 2,5; $MgSO_4$ 1,2; KH_2PO_4 1,2; $NaHCO_3$ 25; Glucosa 11,1; Na_2EDTA 0,026) mantenida a 4°C y se transportaron al laboratorio para su procesamiento. Los vasos se disecaron liberándolos del tejido conectivo y se cortaron en anillos de aproximadamente 5 mm (1 a 4 por paciente, según el tamaño de la muestra). En todos los casos se cuidó de no destruir el endotelio. Con estos anillos se realizaron tres protocolos experimentales que se detallan a continuación.

Medición de la reactividad vascular. Se colocaron los anillos en cámaras de acrílico con Ringer a pH y temperatura controlados burbujeadas con carbógeno. Se tensaron a una precarga de 2 g, determinada previamente como óptima (efecto máximo a KCl). Se realizó un período de equilibración (90 min) con lavados y tensados cada 15 min.

Para evaluar la presencia de endotelio funcionante se determinó el efecto vasodilatador a una curva dosis respuesta acumulativa (CDRA) de acetilcolina (Ach 10^{-9}-10^{-5}M) y a una CDRA de bradikinina (Bk:10^{-11}-10^{-5}M) sobre vasos precontracturados por noradrenalina (NA 10^{-6}M). Se consideró con endotelio funcional a los vasos que presentaron una relajación de Ach ⩾ al 40% de la contracción previa a NA. Para evaluar la respuesta muscular máxima se usó una solución despolarizante de KCl 100 mM.

Medición de la liberación de ON. Para la medición de ON se usó la reacción de Griess, ya utilizada en nuestro laboratorio para anillos de aorta de conejo[19] y tejido humano[17]. Este método estima el ON producido por medición de los nitritos en que se degrada el ON. Esta reacción consiste en la transformación de la sulfanilamida en metabolitos diazocoloreados y se produce entre 5 y 10 minutos, dando una coloración rosada. Datos de nuestro laboratorio indicaron que las condiciones ideales para la medición de ON en tejido arterial es bajo una precarga o estiramiento (2 g)[17,19], de manera que las AM fueron sometidas a esta precarga. Del baño de Ringer se extrajeron 500 ul en AM con y sin administración del análogo competitivo de la ONS: N_G-nitro-$_L$-arginine methyl ester (L-NAME), se colocaron 50 ul de alfanaftil etilen diamina 0,2% y 450 ul de sulfanilamida 0,1% y se midió la absorbancia con un espectrofotómetro MetroLab 1000 a una longitud de onda de 540 nm. Los niveles de nitritos se calcularon usando un análisis de regresión (y = a+bx). Previamente a cada serie de experimentos, se realizó una curva estándar con diferentes concentraciones de $NaON_2$ para tener los valores de la curva de regresión. Sólo se usaron las curvas con coeficiente de regresión > 0,85 y $p < 0,05$. Al final del experimento, los anillos vasculares se pesaron y los resultados se expresaron como pmoles de ON/mg de tejido.

Estudios histológicos. Los anillos de AM usados en los protocolos anteriores se llevaron a formol 10% *bufferado* y luego se procesaron con técnicas histológicas convencionales en cortes de 3 u para observarlos en microscopio óptico. Se evaluó la presencia de endotelio, el número de CMLV y la presencia de remodelamiento vascular.

Para la visualización de las células endoteliales se usaron anticuerpos CD34 que tiñen específicamente el citoplasma de las células endoteliales[20]. La peroxidasa endógena se inhibió con H_2O_2 3% en metanol. Los cortes fueron lavados con agua destilada y colocados en un *buffer* citrato 10mM pH 6 durante 15 minutos. Se incubaron primero con suero de cabra durante 5 minutos y luego con anticuerpos CD34 (dilución 1/160). Luego se incubaron en un sistema de detección Link L Label IHC (Bio Genex, USA). El *binding* del anticuerpo se reveló usando JHC expresado por H_2O_2 como sustrato y diaminobenzidine como cromógeno (Liquid DaB, Bio Genex, USA).

Para cuantificar el número de núcleos de las CMLV de la capa media se realizó una tinción de hematoxilina-eosina de los cortes de AM y se observó en microscopio a 40x.

Para la evaluación del tipo de remodelamiento en cortes de AM a 10x, se realizaron fotos digitalizadas *off-line* y se midió el área de la luz y de la pared vascular usando el procesador de imágenes ImageJ 1.36B (http://rsb.info.nih.gov/ij/).

En todos los casos se compararon los resultados obtenidos en el GH y el GC.

Análisis estadístico

Se aplicó la prueba t de Student para datos pareados y agrupados; cuando se compararon más de tres observaciones se usó ANOVA con postest de Newman Keuls. Para los estudios de asociación se usó la prueba de chi cuadrado (χ^2) y regresión lineal. Los valores se expresaron como el promedio de un número N de observaciones ± el error estándar (ES) siendo estadísticamente significativos cuando el valor de probabilidad (p) fue menor del 5%.

RESULTADOS

La Tabla 1 compara las características clínicas de los pacientes de ambos grupos (GH y GN). Cuando se realizó el análisis estadístico entre GH y GN sobre las posibles diferencias entre el número de pacientes con distintos factores de riesgo asociados, sólo se encontraron diferencias significativas en los antecedentes de dislipidemia y en el índice de masa corporal (Tabla 1).

Las AM de sólo 3 pacientes presentaron relajación a Ach, con valores de reactividad de -1297 ± 160 mg (correspondiente a 52% ± 11% de la precontractura por NA). En los otros 27 pacientes no se observó relajación a Ach; por el contrario, se observó un pequeño efecto contráctil (+23 ± 12 mg correspondiente a 1,7% ± 0,9% de la precontractura a NA). Similares resultados se obtuvieron con Bk. La tinción específica de endotelio con anti CD34 se correlacionó con la respuesta vasorrelajante endotelio-dependiente: los anillos que presentaban vasorrelajación presentaron tinción positiva con el anticuerpo. Por otra parte cuando se analizó el impacto de la HTA sobre la función endotelial se encontró que ningún paciente GH presentó vasorrelajación endotelio-dependiente ni tinción con anti CD34. El análisis estadístico de estos datos demostró una correlación significativa entre la presencia/ausencia de endotelio con la presencia/ausencia de HTA (χ^2 = 5,2; $p < 0,05$).

Todos los anillos de AM presentaron una respuesta contráctil al KCl no encontrándose diferencias en los valores promedio entre aquellos con y sin endotelio, sin embargo en AM sin endotelio se encontró que la respuesta a KCl fue menor en GH que en GN (191 ± 51, n = 12 *vs* 1797 ± 505 mg, n = 9 respectivamente; $p < 0,02$).

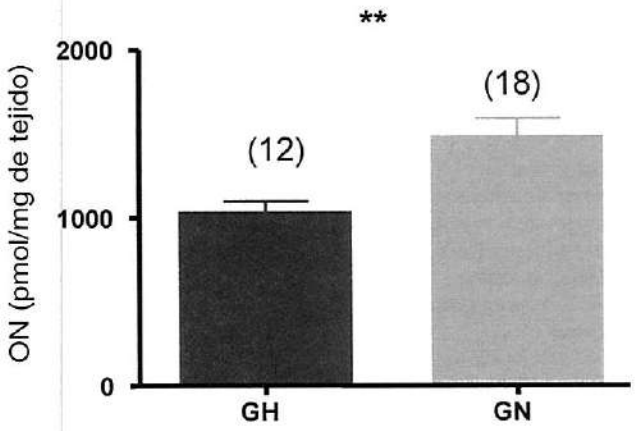


Figura 1. Liberación de ON en anillos de arteria mamaria sin endotelio funcionante de pacientes del Grupo Hipertenso (GH) y del Grupo Normotenso (GN). **: $p < 0,003$ (prueba de Student para datos agrupados). Los datos se expresan como promedio ± error estándar. El número de experimentos está escrito entre paréntesis.

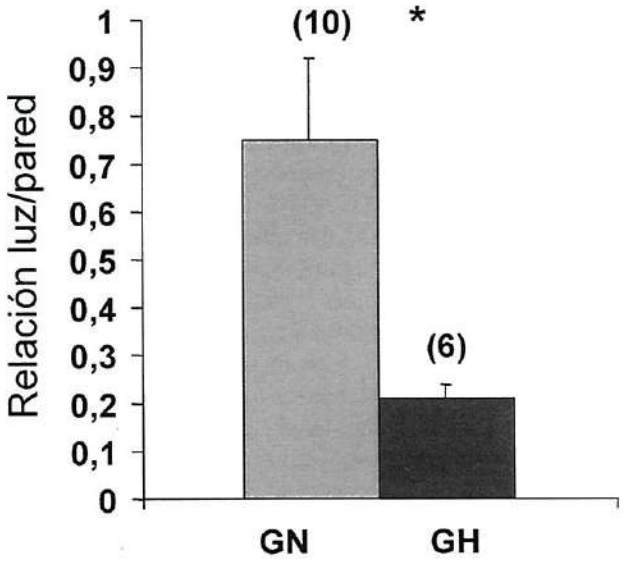


Figura 2. Relación luz/pared en cortes histológicos de anillos de arteria mamaria sin endotelio funcionante de pacientes del Grupo Hipertenso (GH) y del Grupo Normotenso (GN). *: $p < 0,05$ (prueba de Student para datos agrupados). Los datos se expresan como promedio ± error estándar. El número de experimentos está escrito entre paréntesis.

Todos los anillos de AM presentaron liberación basal de ON, encontrándose mayores valores de ON en anillos con endotelio. La maniobra de estiramiento incrementó significativamente los valores de ON en los vasos con y sin endotelio. En AM sin endotelio la tensión de estiramiento a 2 g incrementó los valores de ON de 173,7 ± 18,5 pmol/mg de tejido a 1.210,5 ± 159,6; $p < 0,02$ prueba de Student para datos agrupados) y la administración de L-NAME inhibió los valores de ON en un 72% ± 2% ($p < 0,001$; $n = 8$ prueba de Student para datos agrupados). Además en los anillos de AM sin endotelio la liberación de ON fue menor en GH que en GN (1.024 ± 76; $n = 18$ *vs* 1.476 ± 121 pmol/mg de tejido; $n = 14$; $p < 0,003$) (Figura 1).

El análisis de los cortes histológicos para evaluar la presencia de remodelamiento mostró diferencias entre GH y GN en las AM sin endotelio funcionante. Los anillos de GH presentaron una disminución del área de la luz arterial con respecto a GN (13,8 ± 1,8 mm^2, $n = 6$ *vs* 18,8 ± 1,3 mm^2, $n = 10$ respectivamente; $p < 0,05$). Sin embargo no se encontraron diferencias en el espesor de la pared (GH: 6,5 ± 0,9; $n = 6$ *vs* GN: 4,9 ± 1,2 mm^2; $n = 10$ respectivamente; p: NS). Las AM sin endotelio del GH presentaron una menor relación luz/pared que las del GN (0,21 ± 0,03; $n = 6$ *vs* 0,75 ± 0,17; $n = 10$; $p < 0,05$) (Figura 2). El análisis del número de CMLV mostró diferencias entre GH y GN en las AM sin endotelio funcionante. La presencia de HTA disminuyó el número de CMLV. El número de núcleos de las CMLV en GH fue de 48,5 ± 2 *vs* GN en 97,5 ± 11,0 por campo de 40 X ($n = 12$; $p < 0,001$).

El análisis entre los niveles de ON y la presencia de núcleos de CMLV en las AM sin endotelio funcionante mostró una correlación positiva. Se observaron mayores valores de ON en aquellos segmentos que presentaban mayor número de núcleos de CMLV (r^2: 0,73; $p < 0,001$; regresión lineal) (Figura 3).

DISCUSION

En este trabajo encontramos que las AM de *bypass* coronario presentaron en la mayoría de los casos una disfunción endotelial (92,3% de los pacientes). Este hallazgo coincide con el criterio de que la disfunción endotelial sería un evento importante y precoz en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares[6]. Las AM de *bypass* utilizadas en este trabajo provienen de

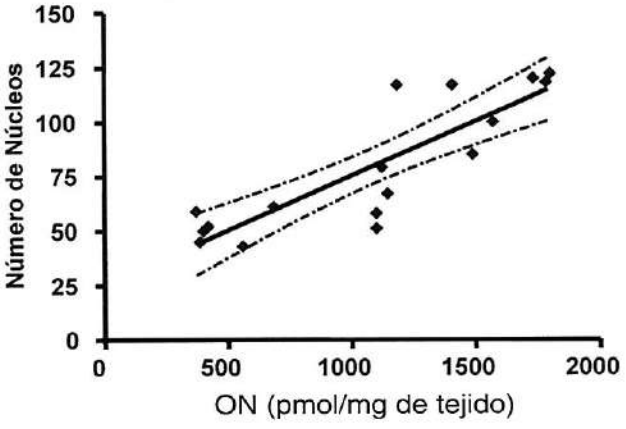


Figura 3. Relación entre el número de núcleos de células musculares lisas por corte histológico y los niveles de ON en anillos de arteria mamaria sin endotelio funcionante. r^2: 0,73; $p < 0,001$. Regresión lineal.

pacientes con enfermedad coronaria. Además, datos previos de la literatura concuerdan con nuestros hallazgos: He y colaboradores[14] encontraron que todos los segmentos de AM de pacientes de cirugía de *bypass* presentaron disfunción endotelial. Otros autores observaron relajación endotelio-dependiente sólo en el 40%[21] y en el 23%[22] de las AM estudiadas. Por otra parte la disfunción endotelial, o la alteración en la liberación de ON, estuvo presente también en otros injertos vasculares como arteria radial[23,24] y vena safena[25]. Más aún, otros autores correlacionaron la disfunción endotelial, en AM, con el número de factores de riesgo[15]. En nuestro trabajo, las AM estudiadas provenían de pacientes que presentaban factores de riesgo asociados (Tabla 1).

Un hallazgo interesante de este trabajo es que las AM con disfunción endotelial de pacientes con HTA presentaron un remodelamiento concéntrico con modificación de la luz vascular, sin cambios en el espesor de la pared. Pero el espesor de la pared se mantuvo constante a expensas de una disminución del número de las CMLV. Este hallazgo concuerda con el hecho de que se encontró en AM de pacientes con HTA una disminución significativa del número de núcleos de CMLV. Aunque algunos autores no encontraron ateroesclerosis en AM[26,27], otros autores hallaron alteraciones de la AM y la correlacionaron con la HTA y la mala viabilidad del puente a largo plazo[15,6].

Otro hallazgo de este trabajo es que las AM con disfunción endotelial presentaron liberación de ON. Esta liberación de ON concuerda con observaciones previas de nuestro laboratorio, en las que encontramos tanto inmunomarcación de nONS extraendotelial como inhibición específica del ON con el análogo competitivo de la nONS, S-Methyl-tiocitrullina, en AM con disfunción endotelial[17] y con los resultados del presente trabajo donde el L-NAME inhibió significativamente los valores de ON en AM con disfunción endotelial. Más aún, datos de la literatura indican que, en ausencia de endotelio, el ON podría provenir principalmente de la producción de las CMLV[18,28]. Sin embargo, en este punto no podemos descartar que el ON extraendotelial podría también provenir de otras estructuras como la adventicia o los neovasos. La investigación de este tema constituye una importante proyección del presente trabajo.

Por otra parte, en este trabajo en AM con disfunción endotelial encontramos una disminución significativa de ON en los pacientes que presentaban HTA en relación con las AM del grupo normotenso (Figura 1). Este efecto de la HTA en la disminución del ON extraendotelial había sido observado previamente en nuestro laboratorio[17]. Otro punto interesante que encontramos es que existe una correlación significativa y positiva entre el número de CMLV y los valores de ON extraendotelial. Una explicación a este fenómeno sería que, en presencia de disfunción endotelial, el ON podría producirse por ONS extraendoteliales presentes en las CMLV y que en los pacientes con HTA la liberación de este ON estaría disminuida debido al reemplazo de las CMLV por tejido fibrótico. Esta observación es apoyada por el hecho de que las AM de pacientes con HTA no sólo presentan, como ya se dijo, un número menor de núcleos de CMLV, sino también que las mismas presentan una respuesta disminuida al KCl. A este respecto, diversos autores indicaron que los niveles de ON del vaso a implantar desempeñan un papel fundamental en la viabilidad a largo plazo del puente[12,13]. Cabe aclarar que en los mencionados trabajos sólo se hace referencia al ON liberado por actividad de la eONS, sin considerar el posible impacto de la HTA. Sin embargo datos recientes de la literatura indican que en pacientes con enfermedades cardiovasculares, como HTA e insuficiencia cardíaca, la actividad de la eONS puede ser inapropiada, ya que la misma puede actuar como una fuente de anión superóxido[29]. Más aún, a la disminución de la producción de ON extraendotelial observada en pacientes con HTA también podría sumarse una posible intervención del anión superóxido sobre la producción de ON[30], lo cual concuerda con el hecho de que en pacientes con HTA la fuente de anión superóxido puede ser una producción extraendotelial[31].

TABLA 1
CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO

	GN (n = 18)	*GH (n = 12)*
Edad (años)	62,4 ± 2,8	61,1 ± ,7
Sexo (masculino/femenino)	15/3	8/4
Factores de riesgo asociados		
Tabaquismo(n; %)	11; 61	7; 58
Dislipidemia (n; %)	3; 23	10; 83+
Antecedentes familiares (n; %)	8; 44	7; 58
Estrés (n; %)	13; 72	8; 67
Sedentarismo (n; %)	10; 55	8; 67
Score de Framinghan (promedio)	13,4 ± 1,2	15,3 ± 0,5
Tratamiento farmacologico usado		
Inhibidores del SRA (n; %)	5; 28	7; 58
Diuréticos (n; %)	1; 6	3; 25
Betabloqueantes (n; %)	12; 67	9; 75
Antagonistas de calcio (n; %)	2; 11	3; 25
Hipolipemiantes	10; 55	8; 66
Indice de masa corporal	24,6 ± 1,0	28,6 ±1,6*
Número de *grafts* por paciente	2,07±0,08	2,06±0,09

+: p<0,05 Diferencia entre porcentajes. *: p<0,05 Test de Student.

CONCLUSIONES

La disminución de los niveles de ON en AM de pacientes con HTA se asociaría con una disminución del número de CMLV, que a su vez disminuiría su contractilidad. Además, basados en hallazgos anteriores y en el hecho de que se encontró una disfunción endotelial generalizada, se podría plantear la hipótesis de que los

niveles de ON extraendotelial estarían involucrados en los cambios estructurales presentes en la AM a través de un disbalance de su producción. Sin embargo, estos efectos compensadores del ON extraendotelial podrían verse disminuidos por la presencia de HTA.

SUMMARY

NITRIC OXIDE AND REMODELLING PATTERNS IN MAMMARY ARTERIES USED IN CORONARY BY-PASS. IMPACT OF ARTERIAL HYPERTENSION

Arterial hypertension (HTA) produces functional and structural changes of the vessels in those that it would be implied the nitric oxide (NO). In coronary by-pass surgery mammary arteries (AM) are used. These vessels would lend bigger viability than the saphenous veins. In our laboratory we find that AM, even endothelial dysfunction, showed NO release for activation of a extraendothelial neuronal NO-syntase.

Objectives. *To determine, in AM of patients with and without HTA, the presence and type of remodelling and the relation between HTA and NO-release.*

Material and method. *Patients from programmed by-pass surgery have been divided according to clinical history in two groups: GH (with HTA) and GN (without HTA). AM rings of surgical remains were placed in vitro to 2 g preload. Nitrites contents were measured by colorimetric method (Griess Reaction) and endothelium presence was studied by relaxation to acetylcholine in noradrenaline-precontracted AM and by histology evaluation (presence anti-CD34). To study remodelling pattern, sections of AM were stained with H&E and PAS and to the off-line analysis of the sections, the software Image J was used.*

Results. *We find absence of endothelium (E-) in 92.3% of the patients. In AM E- of GH values of NO were smaller than in GN (1024 ± 76 n = 18 vs 1476 ± 121, n = 14 pmol/mg tissue; p < 0.003). AM E- of GH showed smaller lumen/wall relation than AM of GN (0.21 ± 0.03; n = 6 vs 0.75 ± 0.17; n=10; p < 0.05) with a decrease of the arterial lumen but without alteration of wall thickness. Number of nuclei in GN was 97.5 ± 11.0 vs 48.5 ± 2 in GH (n = 12, en 1C/40X p < 0.001). This finding was correlated with NO levels (r = 0.34, p < 0.04).*

Conclusions. *HTA induced a concentric remodelling pattern, in AM. However, wall thickness stayed constant to expense of diminution of number of CMLV. The NO release in AM E- is in agreement with previous observations, supporting in this work the hypothesis that the extraendothelial NO would be also implied in the structural changes through the activation of NOS present in the CMLV.*

Key words: *Extraendothelial nitric oxide. Arterial hypertension. Coronary by-pass.*

Bibliografía

1. Furchgott RF, Zawasdzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-376.
2. You J, Golding EM, Bryan RM Jr: Arachidonic acid metabolites, hydrogen peroxide, and EDHF in cerebral arteries. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 289: H1077-H1083.
3. Masaki T, Kimura S, Yanagisawa M y col: Molecular and cellular mechanism of endothelin regulation. Circulation 1991; 84: 1457-1468.
4. Berhendt D, Ganz P: Endothelial function: From vascular biology to clinical applications. Am J Cardiol 2002; 90: L40-L48.
5. Wheeler-Jones CP: Regulation of endothelial prostacyclin synthesis by protease-activated receptors: mechanisms and significance. Pharmacol Rep 2008; 60: 109-118.
6. Quyyumi AA: Prognostic value of endothelial function. Am J Cardiol 2003; 91: 19H-24H.
7. Wendy K, Alderton W, Cooper C y col: Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. Biochem J 2001; 357: 593–615.
8. Boulanger CM, Heymes C, Benessiano J y col: Neuronal nitric oxide synthase is expressed in rat vascular smooth muscle cells: activation by angiotensin II in hypertension. Circ Res 1998; 83: 1271-1278.
9. Mulvany M: Abnormalities of the resistance vasculature in hypertension: correction by vasodilator therapy. Pharmacol Reports 2005; 57: 144-155.
10. Rudic R, Shesely E, Maeda N y col: Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. J Clin Invest 1998; 101: 731-736.
11. Lodia F, Cogolludo A, Duarte J y col: Increased NADPH oxidase activity mediates spontaneous aortic tone in genetically hypertensive rats. Eur J Pharmacol 2006; 544: 97-103.
12. Gaudino M, Toesca A, Maggiano N y col: Localization of nitric oxide synthase type III in the internal thoracic and radial arteries and the great saphenous vein: a comparative immunohistochemical study. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 1510-1515.
13. Shapira OM, Xu A, Aldea GS y col: Enhanced nitric oxide-mediated vascular relaxation in radial artery compared with internal mammary artery or saphenous vein. Circulation 1999; 100 (Suppl 19): II322-II327.
14. He GW, Yang Q, Yang C-Q: Smooth muscle and endothelial function of arterial grafts for coronary artery bypass surgery. Clin Expert Pharmacol Physiol 2002; 29: 717-720.
15. Pompilio G, Rossoni G, Alamanni F y col: Comparison of endothelium-dependent vasoactivity of internal mammary arteries from hypertensive, hypercholesterolemic, and diabetic patients. Ann Thorac Surg 2001; 72: 1290-1297.
16. Huraux C, Makita T, Kurz S y col: Superoxide production, risk factors, and endothelium-dependent relaxations in human internal mammary arteries. Circulation 1999; 99: 53-59.
17. Joo Turoni C, Peral de Bruno M, Coviello A y col: Internal mammary artery grafts reactivity in hypertensive patients: role of stretching in extraendothelial nitric oxide. Clin and Exp Hyp 2007; 29: 327-344.
18. Schonfelder G, Fuhr N, Hadzidiakos D y col: Preeclampsia is associated with loss of neuronal nitric oxide synthase expression in vascular smooth muscle cells of the human umbilical cord. Histopathology 2004; 44: 116-128.
19. Romano L, Coviello A, Jerez S, Peral de Bruno M: Role of nitric oxide on the vasorelaxant effect of atrial natriuretic peptide on rabbit aorta basal tone. Can J Physiol Pharmacol 2002; 80: 1022-1029.
20. Pusztaszeri M, Chaubert P, Seelentag W y col: Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand Factor, and Fli-1 in normal human tissues. J Histochem Cytochem 2006; 54: 385-395.
21. Chardigny C, Jebara VA, Acar C y col: Vasoreactivity of the radial artery: comparison with the internal mammary and gastroepiploic arteries with implications for coronary artery surgery. Circulation 1993; 88: 115-127.

22. Sogo N, Campanella C, Webb DJ y col: S-nitrosothiols cause prolonged, nitric oxide-mediated relaxation in human saphenous vein and internal mammary artery: therapeutic potential in bypass surgery. Brit J Pharmacol 2000; 131: 1236-1244.
23. Shliakhto EV, Moiseeva OV, Liasnikova EA y col: Disturbance of endothelium-dependent vasodilation and morphological changes of the radial artery in patients with coronary heart disease. Ter Arkh 2005; 77: 39-43.
24. He GW, Liu Z: Comparison of nitric oxide release and endothelium-derived hyperpolaring factor-mediated hyperpolarization between human radial and internal mammary arteries. Circulation 2001; 104: 1336-1342.
25. Proto V, Joo Turoni C, Marañón R y col: Relajación dependiente e independiente de endotelio en venas safenas de *bypass* coronario. Revista Argentina de Cirugía Cardiovascular 2004, Vol II N° 2: 92-96.
26. Kay HR, Korn ME, Flema RJ y col: Atherosclerosis of the internal mammary artery. Ann Thorac Surg 1976; 21: 504-508.
27. Sisto T: Atherosclerosis in internal mammary and related arteries. Scand J Torca Cardiovasc Surg 1990; 24: 7-11.
28. Brophy CM, Knoepp L, Xin J y col: Functional expression of NOS I in vascular smooth muscle. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 278: H991-H997.
29. Dixon LJ, Morgan DR, Hughes SM: Functional consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling in congestive cardiac failure. Circulation 2003; 107: 1725-1728.
30. Pedro-Botet J, Covas MI, Martin S y col: Decreased endogenous antioxidant enzymatic status in essential hypertension. J Hum Hypertens 2000; 14: 343-345.
31. Guzik TJ, West NEJ, Pillai R y col: Nitric oxide modulates superoxide release and peroxynitrite formation in human blood vessels. Hypertension 2002; 39: 1088-1094.

En una obra de arte, el intelecto hace preguntas, no las contesta.

HEBBEL

Tratamiento con alteplasa en infarto cerebral en la Unidad de *Stroke* (Registro TAICUS)

PABLO CLEMENTTI[*§¶], BENJAMIN WAJSER[†], CARLOS SZULMAN[‡], LUIS OLLETA[†], LAURA VIDAL[§], MARIELA VELASQUEZ[§], STELLA CASTAÑEDA[§], MARCELO MALLAGRAY[¶], JUAN MUNTANER[¶], ANDREA PIREDDA[¶]

El uso del activador tisular del plasminógeno (rt-PA) es considerado uno de los más importantes avances terapéuticos desde que la FDA aprobó su utilización para el ataque cerebrovascular isquémico agudo, en el año 1996. Considerando que existen pocos datos que sostengan la administración de rt-PA a todos los pacientes con ataque cerebrovascular isquémico agudo que reúnen los criterios del *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS), iniciamos en nuestra institución un registro de los pacientes con esta patología, intentando identificar a aquéllos que ingresaron dentro de las tres horas desde el comienzo de los síntomas, para evaluar su evolución luego de la administración endovenosa de rt-PA, y la seguridad de su empleo en una unidad de *stroke*. *Material y método*: entre julio de 2006 y diciembre de 2007 ingresaron al registro 52 pacientes consecutivos con ataque isquémico cerebral y déficit neurológico mensurable. Los pacientes que ingresaron dentro de las 3 horas del comienzo de los síntomas fueron considerados elegibles para recibir trombólisis endovenosa. Se los valoró con la escala del NIHSS y con la escala modificada de Rankin en el momento de la admisión y al alta. La indicación de la actividad clínica del rt-PA se valoró con la mejoría de 4 puntos sobre el puntaje inicial de la escala del NIHSS. *Resultados*: fueron elegidos para trombólisis 17 pacientes (32% del total de pacientes ingresados) que ingresaron dentro de las 3 horas del comienzo de los síntomas. Nueve de los 14 pacientes (27%) tratados con rt-PA presentaron mejoría en los síntomas de *stroke*, según las escalas de valoración empleadas. La mortalidad fue mayor en los casos que no recibieron trombólisis (31% *versus* 14%). *Conclusiones*: el Registro TAICUS demostró que la trombólisis endovenosa con rt-PA puede mejorar la evolución temprana del ataque cerebrovascular isquémico agudo y que su empleo sería seguro en la Unidad de *Stroke*.

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 41-47

Palabras clave: Ataque isquémico cerebral agudo. Activador tisular del plasminógeno. Unidad de *Stroke*.

El ataque cerebrovascular (ACV) o *stroke* es una patología frecuente, con elevada prevalencia e incidencia en la población adulta. Es la primera causa de discapacidad y la tercera causa de muerte a nivel mundial, según recientes datos estadísticos de los Estados Unidos de América, con una incidencia de 700.000 casos por año, de los cuales 500.000 son casos nuevos y 200.000 son recurrencias. Cálculos estimativos indican que se producen 200 nuevos casos de *stroke* por cada 100.000 habitantes, con una prevalencia anual de ACV de 5.500.000.[1]

En la Argentina, datos estadísticos obtenidos en Junín (provincia de Buenos Aires), en 1991, identificaron 148 sujetos con ACV, el 79,6% de los cuales eran isquémicos y el 20,4% hemorrágicos, con importantes secuelas en el 52% de los sobrevivientes de un ACV agudo.[2] Indicadores estadísticos de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud (DEIS), dependiente del Ministerio de Salud de la Presidencia de la Nación, muestran que la provincia de Jujuy se encuentra entre las diez provincias con mayor mortalidad (ajustada según edades) por ACV en la República Argentina.[3]

El único tratamiento farmacológico con efectividad demostrada en la fase hiperaguda del infarto cerebral es el alteplasa (rt-PA).[4] Otros agentes trombolíticos, como la estreptoquinasa, no están indicados. La vía de administración de rt-PA es endovenosa, por vía periférica y

Sanatorio Nuestra Señora del Rosario. Jujuy.
* Coordinador de la Unidad de *Stroke*.
† Neurólogo y Neurocirujano.
‡ Hemodinamista.
§ Médico de UTI.
¶ Cardiólogo.
Dirección postal: Pablo Clementti. Belgrano 340. 4600 San Salvador de Jujuy. Jujuy. Argentina.
e-mail: pclementti@hotmail.com
La versión digitalizada de este trabajo está disponible en www.fac.org.ar

en ventana terapéutica no mayor a 3 horas del inicio de los síntomas, sin necesidad de otro tratamiento coadyuvante en las siguientes 24 horas, salvo complicaciones que deben ser manejadas según el caso.

En el estudio NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) el rt-PA ha demostrado disminuir significativamente, de un 34% a un 54%, el grado de discapacidad de los pacientes, con restitución casi completa de sus funciones en el seguimiento a 90 días[5], con una relación costo/beneficio notablemente ventajosa, razón por la cual en la actualidad se lo considera el tratamiento de elección. Es de capital importancia cumplir de manera estricta con los criterios de inclusión y exclusión establecidos por las guías internacionales de tratamiento del *stroke* isquémico.[4] La complicación más temida es la hemorragia cerebral, que puede presentarse hasta en el 6% de los casos, y cuyo porcentaje de presentación se incrementa considerablemente al no ajustarse con rigurosidad a las guías internacionales para su aplicación.

Dada la extrema sensibilidad del tejido neuronal frente a períodos aun muy breves de isquemia, es muy importante considerar y tratar al ACV como una emergencia médica. Alberts sostuvo que el 66% de los hospitales evaluados no tenía protocolos de manejo agudo del *stroke* y el 82% no contaba con un sistema rápido de identificación del *stroke*.[6]

Lo ideal es contar con sistemas organizados de atención del *stroke* o ataque cerebrovascular, que puedan proporcionar un enfoque global del enfermo tanto en prevención primaria como en secundaria, tratamiento en fase aguda y rehabilitación de estos pacientes. Para ello se han creado, a nivel mundial y en años recientes, las unidades de *stroke*, integradas por equipos multidisciplinarios, destinadas a optimizar la atención global del enfermo con la aplicación de protocolos nacionales e internacionales que sirven de guía para la atención adecuada de estos pacientes[7-9], logrando disminuir así la morbimortalidad de manera significativa y constituyéndose en centros de referencia.

Las unidades de *stroke* han logrado incrementar el uso de agentes trombolíticos en el infarto cerebral, mejorar la calidad de atención y disminuir el tiempo efectivo de atención de estos pacientes, lo cual es de importancia capital en el manejo ambulatorio de un paciente con un ACV, porque debemos conocer a dónde derivarlo para optimizar su atención y precisar el diagnóstico y tratamiento.

La identificación rápida y precisa de un paciente con ACV, junto con la disponiblidad de un servicio de ambulancias para el traslado rápido y efectivo, es fundamental en todo programa o sistema organizado en la comunidad, para derivar de manera urgente a estos pacientes a una Unidad de *Stroke* y activar al equipo multidisciplinario de la Unidad para que esté listo y dispuesto a esperar al paciente para implementar precozmente el tratamiento adecuado[10].

MATERIAL Y METODO

El objetivo del registro prospectivo Tratamiento con Alteplasa en Infarto Cerebral en la Unidad de *Stroke* (TAICUS) fue valorar la factibilidad y la eficacia de alteplasa en la Unidad de *Stroke*.

Durante un período de 18 meses (julio 2006-diciembre 2007) fueron evaluados prospectivamente, en la Unidad de *Stroke* de Terapia Intensiva del Sanatorio Nuestra Señora del Rosario (San Salvador de Jujuy), pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con ACV agudo de evolución no superior a las 24 horas. Se incorporaron al Registro 52 pacientes con infarto cerebral agudo, categorizándolos según escala NIH (*National Institute of Health*)[11] y Rankin modificado (Rm)[12]. Al ingresar a la institución, todos los pacientes fueron estudiados con tomografía axial computada (TAC) con el fin de valorar la factibilidad de implementación del tratamiento trombolítico en ACV isquémico, y se realizó una nueva TAC de control luego de 24 a 48 horas de administrar el agente trombolítico.

El Registro y la modalidad de tratamiento trombolítico para el ACV isquémico fueron aprobados por el Comité de Docencia e Investigación de nuestra institución.

Se evaluaron los criterios de inclusión y exclusión para esta terapia conforme lo señalado por las Guías de la Sociedad Argentina de Neurología[13] y las de la Asociación Americana de *Stroke*[4]. Fueron *criterios de inclusión*: el diagnóstico clínico de ACV con déficit neurológico cuantificable, con compromiso motor, pacientes con síntomas con una evolución menor de 3 horas, mayores de 18 años, y TAC sin signos de sangrado ni de infarto precoz o edema que comprometa en más de un tercio al territorio de la arteria cerebral media. Los *criterios de exclusión* fueron: la presencia de hemorragia cerebral en la TAC; síntomas con una evolución mayor de 3 horas o de inicio incierto; síntomas mínimos o mejoría clínica (NIHSS < 5); ACV grave (NIHSS > 22); embarazo; tratamiento con dicumarínicos con un RIN > 1,5; signos de sangrado activo o traumatismo agudo; HTA sostenida > 185/110 mmHg; antecedentes de hemorragia cerebral; cirugía mayor en los 14 días previos; infarto cerebral y/o infarto de miocardio en los 3 meses previos; alteraciones neurológicas residuales postconvulsión.

Cuando la tensión arterial fue > 185/110 mmHg fue tratada con labetalol endovenoso con la finalidad de administrar la rt-PA con cifras de tensión arterial inferiores a las mencionadas. Los casos de glucemia superior a 2 gr/L fueron tratados con insulina corriente para mantener glucemias inferiores a 1,6 gr/L.

El equipo de *stroke* llevó a cabo la valoración de la escala NIH tratando de optimizar el trabajo coordinado de sus integrantes médicos (cardiólogos, neuróló-

gos y terapistas) y enfermeros. Antes de la realización de la TAC o durante la misma se informaba detenida y detalladamente a los familiares del paciente sobre las consecuencias de esta patología, sus probables causas y, una vez obtenido el resultado de la TAC, si era pasible de ser tratado con un agente trombolítico, explicándoles riesgos y beneficios de este tratamiento y solicitándoles la firma del consentimiento informado para la realización del tratamiento con el activador tisular del plasminógeno (rt-PA - alteplasa).

Previa firma del consentimiento informado por parte de la familia, la dosis a administrar de rt-PA es de 0,9 mg/kg, 10% en bolo EV y el resto en infusión en una hora, con una dosis máxima de 90 mg. No se utilizó heparina profiláctica para trombosis venosa profunda, aspirina o anticoagulantes orales en las primeras 24 horas postinfusión del agente fibrinolítico. La terapia con aspirina se reinició 24 horas después de finalizar la infusión EV de rt-PA, y en los pacientes que no recibieron terapia trombolítica el tratamiento con aspirina se inició inmediatamente después de confirmar el diagnóstico de ACV isquémico.

El equipo de *stroke* llevó a cabo el seguimiento y la valoración neurológica con la escala NIH durante la internación del paciente y a los 30 días. Se consideró respuesta favorable al tratamiento fibrinolítico la presentación por el paciente de una escala de NIH ≤ 4, sin amaurosis ni afasia, y escala de Rankin modificado (Rm) ≤ 2, y respuesta desfavorable a un NIH ≥ 5 con Rm ≥ 3.

RESULTADOS

En el Registro fueron incorporados 52 pacientes con infarto cerebral agudo, 33 varones (63%) y 19 mujeres (37%) con una edad promedio general de 68 años (rango 26-86 años).

El factor de riesgo mayor prevalente en la población general fue la hipertensión arterial sistémica (HTA), presente en el 73% de los casos. Otros factores de riesgo frecuentemente detectados fueron: diabetes (DBT) en el 23%, tabaquismo (TBQ) en el 15%, dislipidemia (DSL) en el 38% y fibrilación auricular (FA) crónica en el 17% de los casos.

Diecisiete pacientes cumplieron criterios para administrar agentes trombolíticos por vía sistémica, pero 3 de ellos no fueron tratados con alteplasa (rt-PA) por contraindicación formal: uno por rápida mejoría de los síntomas en más de 4 puntos de la escala del NIH, pero con afasia de comprensión en el seguimiento; otro, por tratamiento previo con dicumarínicos con un RIN de 2, sin secuelas en el seguimiento a 30 días; el tercero por una cirugía muy reciente de *bypass* aortocoronario, con secuelas severas en el seguimiento a 30 días por infarto de la arteria cerebral media, con un Rm de 4. La edad promedio de la población que recibió terapia fibrinolítica fue 70 años, y 66 años para los no tratados con rt-PA.

De los 52 pacientes con diagnóstico confirmado de infarto cerebral agudo (evolución no mayor de 24 horas) que fueron asistidos en el Servicio de Guardia y en la Unidad de *Stroke* de nuestra institución, 17 (32%) acudieron a la consulta antes de cumplirse 3 horas del inicio de los síntomas, 14 (82%) fueron tratados con rt-PA y 3 no recibieron terapia trombolítica por contraindicación formal (Figura 1).

El NIH promedio de los pacientes del Registro TAICUS a quienes se les administró terapia trombolítica fue 11,5 (rango 6-22).

El lapso más breve entre el arribo a la Guardia y el informe de la TAC con una apropiada evaluación clínica neurológica del paciente fue de 17 minutos. El más prolongado fue de 100 minutos, aunque aún en período de ventana.

Se administró rt-PA (alteplasa) por vía endovenosa periférica a 13 pacientes. En el caso restante se realizó tratamiento combinado con tromboaspiración de la arteria carótida interna derecha, ocluida totalmente, más alteplasa intraarterial en arteria cerebral media y por vía sistémica endovenosa.

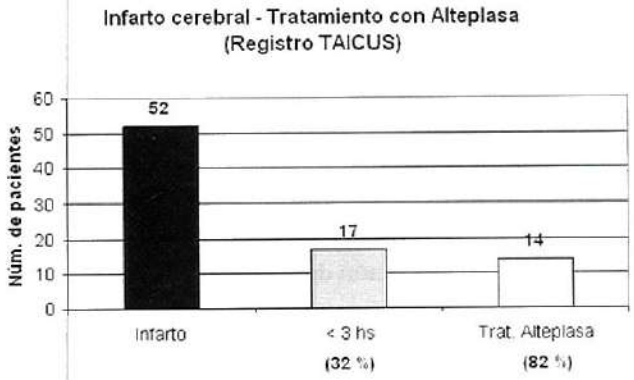


Figura 1. Pacientes con diagnóstico de infarto cerebral que ingresaron antes de cumplirse 3 horas del inicio de los síntomas (32%) y el empleo de alteplasa en este grupo (82%).

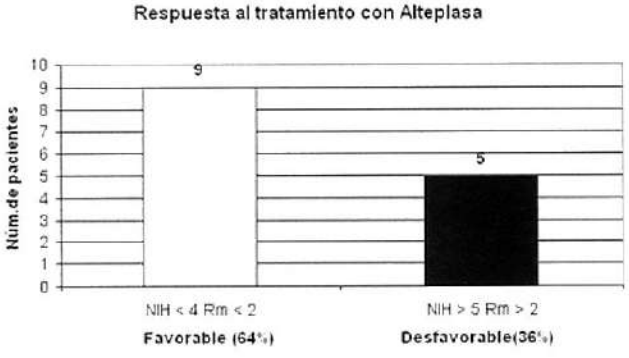


Figura 2. Respuesta favorable en el 64% (N = 9) de los pacientes tratados con alteplasa.

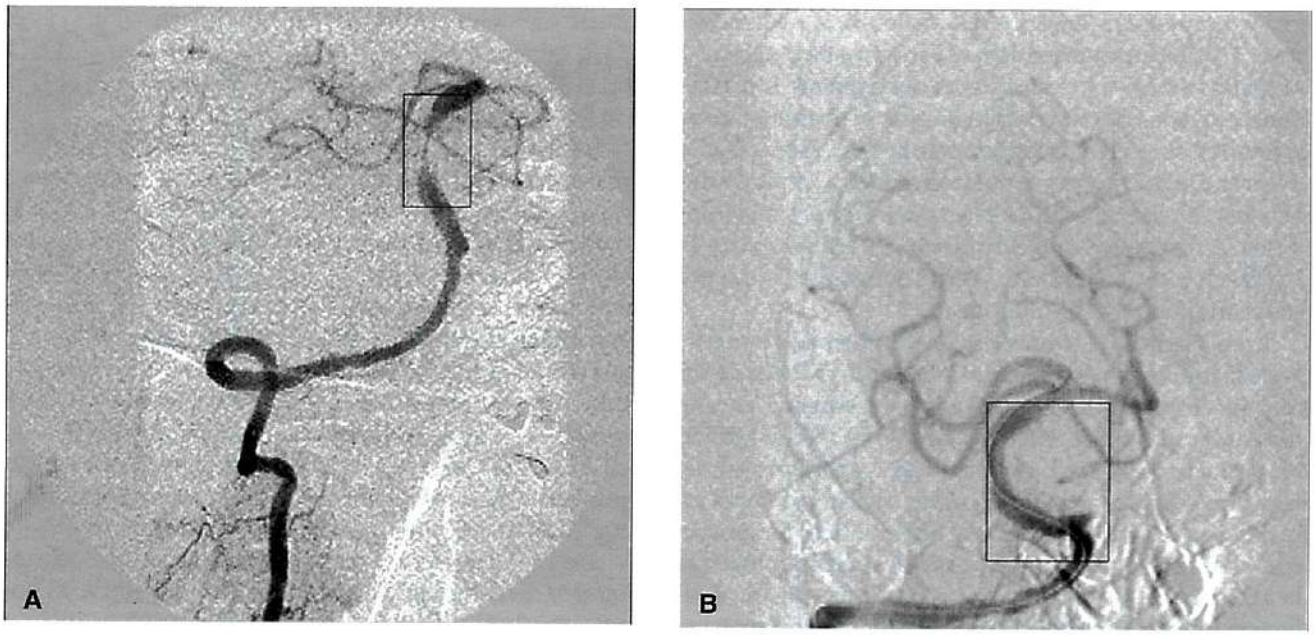


Figura 3. El panel A muestra estenosis severa de tronco basilar (flecha). El panel B muestra angioplastia exitosa con *stent*.

En el grupo de pacientes tratados con rt-PA (N = 14) hubo una respuesta favorable en el seguimiento a 30 días (escala de NIH ≤ 4, sin afasia ni amaurosis; y escala de Rm ≤ 2) en 9 pacientes (64%) (Figura 2). En los 5 restantes (36%) la evolución fue desfavorable: 2 (14%) fallecieron a causa del infarto de la arteria cerebral media, 3 tuvieron un NIH ≥ 5 y Rm ≥ 3. Uno de estos pacientes tuvo una recurrencia de los síntomas 34 horas después del evento princeps, con escala NIH > 8, por lo cual fue necesario descartar una hemorragia cerebral con TAC, y luego se diagnosticó, por arteriografía, una severa estenosis del tronco basilar, razón por la cual se realizó una angioplastia con *stent* que fue exitosa (Figura 3).

Complicaciones del tratamiento fibrinolítico con rt-PA

De los 14 pacientes tratados con rt-PA, 2 (14%) fallecieron durante la internación como consecuencia de un infarto de la arteria cerebral media.

Un paciente que desconocía tener divertículos colónicos sufrió una hemorragia digestiva baja que evolucionó favorablemente con tratamiento médico.

Un paciente presentó transformación hemorrágica asintomática de un infarto temporal con una hemorragia intrainfarto grado II de la clasificación del estudio ECASS[14,15].

Entre los 38 pacientes no tratados con rt-PA (alteplasa) hubo 12 muertes (31%) y 2 casos con transformación hemorrágica del infarto cerebral, uno de los cuales falleció en tanto que el otro presentó una evolución favorable (Rm = 2) aunque con secuelas a 30 días.

DISCUSION

La aterotrombosis, definida como la disrupción de una placa de ateroesclerosis con trombosis sobreimpuesta, es la principal causa de muerte en la población adulta del mundo occidental desarrollado, y se incrementa considerablemente en los países en vías de desarrollo. La ateroesclerosis es una enfermedad inflamatoria que afecta al árbol arterial de manera selectiva, tanto en hombres como en mujeres[16].

La placa ateroesclerótica y su complicación trombótica constituyen el sustrato esencial de los síndromes coronarios agudos, como la angina de pecho, el infarto de miocardio con y sin supradesnivel del segmento ST, de la enfermedad arterial periférica, y de los cuadros isquémicos cerebrales a los que comúnmente denominamos *stroke* o ACV isquémico[17]. Esta patología, debido al número de ataques cerebrales que se esperan para este año en los Estados Unidos, es la tercera causa de muerte en la población adulta.

La detección (*screening*) de la ateroesclerosis subclínica y de las placas vulnerables prontas a complicarse, que debería ser considerada una metodología rutinaria para el diagnóstico de pacientes en riesgo de enfermedad cardio y cerebrovascular, no se ha implementado, lo cual hace imposible reducir el considerable incremento de los costos que significan el tratamiento y la rehabilitación de los padecimientos isquémicos[18].

Al complicarse, por ruptura o erosión, una placa vulnerable se transforma en culpable con trombosis sobreimpuesta, cuya magnitud depende de la composición de la placa propiamente dicha (core lipídico, factor tisular, etc.) y de la capacidad de reacción de la sangre.

Es esta sangre vulnerable, con capacidad para generar trombosis de diversa magnitud ante un estímulo determinado, la que llevará a la oclusión del vaso y a las manifestaciones clínicas, según el territorio arterial comprometido[19].

La génesis y el desarrollo de la ateroesclerosis y de la enfermedad cerebrovascular se asocia con los factores de riesgo vascular tradicionales, entre los que se destacan la hipertensión arterial, la edad, la presencia de diabetes, el tabaquismo y las dislipidemias. También tienen un papel importante las cardiopatías o arritmias embolizantes, como la fibrilación auricular, y las trombofilias. La edad prevalente de presentación del ACV isquémico es a partir de los 60 años, y si tenemos en cuenta que la edad promedio de la población va en aumento, es coherente pensar que el ataque cerebral sufrirá un lógico incremento con el correr de los años.

La edad promedio de los ACV incluidos en el Registro TAICUS fue 68 años (rango 26-86), 70 años en aquellos a quienes se administró terapia fibrinolítica con rt-PA y 66 años en el grupo que no fue tratado con fibrinolíticos. El estudio observacional SITS-MOST[20] (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study*) recomienda no administrar rt-PA en sujetos mayores de 80 años, aunque Sylaja y colaboradores[21] sostienen que este grupo de pacientes, tratado en forma temprana, se beneficia en igual medida que los menores de 80 años. En el Registro TAICUS hubo 6 mujeres (42%) y 4 sujetos mayores de 80 años que recibieron terapia trombolítica con respuesta favorable.

La evidencia sostiene que entre el 60% y el 80% de los ACV isquémicos son atribuibles a los factores de riesgo tradicionales y el 10%-20% restante es atribuible a nuevos factores de riesgo causales, como el incremento de la relación apo-B/apo-A1, la obesidad, el sedentarismo, el estrés social y la baja ingesta de frutas y vegetales.[22] El 73% de los ACV isquémicos del Registro TAICUS presentó como antecedentes hipertensión arterial, el 38% dislipidemia, el 23% diabetes y el 15% tabaquismo.

La fisiopatología del ACV isquémico responde a la obstrucción de una arteria, en la mayoría de los casos, con sintomatología focal aparente cuando el flujo cerebral disminuye de cierto umbral (< 20 mL/100 g/min en animales de experimentación). En el accidente isquémico transitorio (AIT) la oclusión arterial es transitoria, al reinstalarse el flujo cerebral, con rápida recuperación de los síntomas y del tejido cerebral[23]. Cuando la oclusión arterial es sostenida en el tiempo, el daño cerebral es irreversible, con muerte del tejido cerebral y el subsecuente infarto cerebral.

El ACV o *stroke* debe ser entendido como una emergencia médica en todos los casos, y como tal debe ser tratado. Debemos pensar siempre que, así como para el cardiólogo el tiempo es músculo, en el ACV el tiempo es cerebro, y cuanto más rápido se actúe en la emergencia mayor cantidad de tejido cerebral se podrá salvar.

En el manejo del infarto cerebral, la única droga que ha demostrado beneficios en la etapa hiperaguda (dentro de las primeras horas del ACV isquémico) es el agente trombolítico fibrinoespecífico rt-PA, y la dosis aprobada por la FDA para el manejo de esta condición es de 0,9 mg/kg, administrada 10% en bolo EV y el resto en infusión en una hora, con una dosis máxima por paciente de 90 mg. Según el estudio NINDS, el rt-PA es responsable del incremento relativo y absoluto (34% y 12% respectivamente) en la proporción de pacientes con mínima o ninguna incapacidad en el seguimiento a 3 meses y a 1 año.

La antiagregación plaquetaria con aspirina demostró beneficios, aunque mínimos (NNT = 77) en la prevención de eventos vasculares serios en sobrevivientes de ACV isquémico, reduciendo la recurrencia y mejorando la sobrevida de estos pacientes. A su vez, el *Chinese Acute Stroke Trial* (CAST)[24] y el *International Stroke Trial* (IST)[25] han demostrado que el inicio del tratamiento con aspirina en pacientes con ACV isquémico, cuanto antes mejor, reduce el riesgo de ACV recurrente y de muerte en etapa intrahospitalaria, con mejoría de la recuperación funcional[26]. En el Registro TAICUS se administró aspirina 24 horas después de finalizar la infusión de rt-PA, y en los pacientes que potencialmente no serían candidatos a recibir fibrinólisis sistémica, con una TAC sin signos de hemorragia al ingresar el paciente a la Unidad de *Stroke*.

Las guías de 2005 para el manejo precoz del *stroke*, o ACV isquémico, señalan que el porcentaje de pacientes que llega en período de ventana para terapia fibrinolítica es inferior al 5%, y el empleo del alteplasa inferior al 2%. En el Registro TAICUS, el 32% de los pacientes con ACV isquémico llegó a nuestro centro en período de ventana, y el 82% de ellos fue tratado con rt-PA. El 27% del total de ACV isquémicos (N = 52) que ingresó en el Registro recibió fibrinolítico, con escasa proporción de pacientes con contraindicaciones formales para la terapia trombolítica.

El riesgo de ACV hemorrágico sintomático aumenta 10 veces (6,4 *versus* 0,6) con la terapia fibrinolítica, lo cual puede enmascarar el beneficio de la misma en el manejo del ACV isquémico, pero aun así, en el análisis de la ecuación riesgo/beneficio, el beneficio es mayor con el empleo del rt-PA[5].

El empleo del rt-PA EV en el tratamiento del ACV isquémico no es lo frecuente que debería ser por múltiples razones. Una de ellas es la consulta tardía. Otra razón de peso es la falta de centros preparados para el diagnóstico y tratamiento agudo del ACV isquémico. En la década del 90 surgieron con fuerza las unidades de *stroke*, hábitat natural e ideal para el tratamiento de los pacientes con ACV, logrando disminuir la mortalidad y la discapacidad que este ocasiona, con beneficio sostenido en el tiempo[27]. Sin embargo, esos centros de

referencia o unidades de *stroke* son escasos, al menos en nuestro país. Además de estas unidades, deberían existir proyectos que permitan la rápida atención del paciente con un ACV, y una apropiada y pronta derivación a los centros de referencia entrenados para el tratamiento agudo del ACV isquémico, conjuntamente con campañas de difusión para concientizar e informar a la población[28]. Las unidades de *stroke* son las responsables del entrenamiento del equipo médico y paramédico, de adoptar algoritmos diagnósticos y de tratamiento establecidos para estos pacientes por las guías de las sociedades científicas nacionales e internacionales, optimizando el uso racional de la terapia trombolítica en el infarto cerebral[29].

El Registro TAICUS muestra una elevada proporción de pacientes que llegan a nuestro centro en ventana terapéutica para el empleo de terapia fibrinolítica, y con ello una importante tasa de uso de rt-PA alteplasa en el manejo en agudo de los ACV isquémicos, lo cual puede explicarse por la particular geografía de San Salvador de Jujuy, una ciudad pequeña, de 1.917 km^2, que permite, mediante la utilización de unidades de traslado programado rápidamente, llegar a los pacientes en tiempo, reduciendo drásticamente el tiempo de la consulta. También ha resultado de gran importancia la difusión que alcanzó la Unidad de *Stroke* en nuestro medio. El Registro TAICUS se inició cuando comenzó a funcionar dicha Unidad. A partir de entonces, la tasa de empleo mensual del rt-PA aumentó de 0,36 a 0,77, con un aumento proporcional del 54%.

El pequeño número de pacientes incluidos en el Registro TAICUS no permite sacar conclusiones definitivas sobre la factibilidad y el beneficio del uso del rt-PA en el ataque cerebrovascular isquémico, pero sus datos nos impulsan a trabajar en un equipo multidisciplinario para disminuir la morbimortalidad de esta frecuente y discapacitante patología.

CONCLUSIONES

El Registro TAICUS demostró que el empleo de rt-PA endovenoso en la Unidad de *Stroke* es factible y eficaz. También puso en evidencia que la organización conjunta de sistemas de salud comunitarios con la participación de centros de alta complejidad puede optimizar el manejo del ataque cerebrovascular, con un mayor número de ACV en ventana terapéutica para el uso de agentes fibrinolíticos, disminuyendo así la morbimortalidad de esta patología en nuestro medio.

SUMMARY

THROMBOLYSIS WITH rt-PA FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE

Tissue plasminogen activator (rt-PA) in acute ischemic stroke, since FDA approved it in 1996, is one of the most important advances in stroke medicine. As we believe that there are too few data for rt-PA to be given to all patients with stroke who meet the NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) criteria, in our institution we performed a registry for ischemic stroke, trying to identify those within three hours of the onset of stroke to evaluate the safety and outcome of intravenous rt-PA, and also to evaluate how a safe implementation of thrombolysis for stroke can be improved in stroke care units.

Material and method. *Fifty two consecutive cases of ischemic stroke patients with measurable neurological deficit were enrolled in the registry, from July 2006 to December 2007. Those included with onset of symptoms < 3 hours were eligibly for intravenous thrombolysis. At admission and discharge, NIHSS and modified Rankin Scale were performed. The rt-PA clinical activity was indicated by 4 points improvement over baseline values in the NIHSS score.*

Results. *A total of 17 patients (32%) with onset of symptoms < 3 hours were eligibly for thrombolysis. Nine of the 14 patients (27%) treated with rt-PA showed improvement in stroke symptoms, measured by two assessment scales (NIHSS and modified Rankin). Mortality rates was greater in untreated versus treated cases (31% vs. 14%).*

Conclusions. *TAICUS Registry shows that intravenous thrombolysis with rt-PA might improve early stroke outcomes and its management seems safe in stroke care units.*

Key words: *Acute ischemic stroke. Tissue plasminogen activator. Stroke care units.*

Bibliografía

1. Tom T, Haas N, Wayne R: Heart disease and stroke statistics: update. Circulation 2006; 113: E85-E151.
2. Melcon C, Melcon M: Prevalence of stroke in Argentine community. Neuroepidemiology 2006; 27: 81-88.
3. Abriata G: Registro de Mortalidad de la DEIS. Argentina 2007. Disponible en: www.deis.gov.ar
4. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ y col: American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 2007; 38: 1655-1711.
5. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333: 1581-1587.
6. Alberts M, Hdemenos G, Latchaw R y col: Recommendations for the establishment of Primary Stroke Center. J Am Med Acad 2000; 283: 3102-3109.
7. Seenan P, Long M, Langhorne P y col: Stroke Unit in their natural habitat. Stroke 2007; 38: 1886-1892.
8. Rudd AG, Hoffman A, Irwin P: Stroke Unit care and outcome: results from the 2001 National Sentinel Audit of Stroke (England, Wales and Northern Ireland). Stroke 2005; 36: 103-106.
9. Adams H, Adams R, del Zoppo G: Guidelines for the early

management of patients with ischemic stroke. Stroke 2005; 36: 916-923.
10. Moser D, Kimble L, Albers M y col: Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke. Circulation 2006; 114: 168-182.
11. Adams H, Davis P, Leira E: Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. Neurology 1999; 53: 126.
12. Sulter G, Steen C, De Keyser J: Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in acute stroke trials. Stroke 1999; 30: 1538-1541.
13. Vila J, Zurru M: Guías de práctica clínica para el tratamiento trombolítico en ACV isquémico. Rev Neurol Arg 2006; 31: 74-79.
14. Trouillas P, von Kummer R: Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. Stroke 2006; 37: 556-561.
15. Hacke W, Kaste M, Fieschi C y col, for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplasa in acute ischaemic stroke (ECASS II). Lancet 1998; 352: 1245-1251.
16. Muntaner J, Luciardi H, Altman R: Ateroesclerosis ¿por qué una enfermedad inflamatoria? Fundamentos, marcadores, biología molecular. Rev Fed Arg Cardiol 1999; 28: 201-216.
17. Muntaner J, Badimon J, Luciardi H, Herrera N: Paciente vulnerable. Concepto. Métodos diagnósticos. *En*: Altman R y col (eds): Trombosis 2. Patología cardiovascular. Diagnóstico, prevención y tratamiento. Buenos Aires, Editorial Akadia 2006; pp 23-74.
18. Vilariño J, Gurfinkel E, Santopinto J y col, en representación de los integrantes del Foro: El paciente vulnerable. Rev Fed Arg Cardiol 2007; 36: 42-47.
19. Muntaner J, Badimon J, Piredda A: Placa y sangre vulnerable. Rev CONAREC 2006; 22: 176-182.
20. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A y col: Thrombolysis with alteplasa for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet 2007; 369: 275-282. [Erratum, Lancet 2007; 369: 826.]
21. Sylaja PN, Cote R, Buchan A y col: Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischemic stroke: Canadian Alteplasa for Stroke Effectiveness Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 826-829.
22. Hankey GJ: Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? Stroke 2006; 37: 2181-2188.
23. Golstein L: Acute ischemic stroke treatment in 2007. Circulation 2007; 116: 1504-1514.
24. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group: CAST: a randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997; 349: 1641-1649.
25. International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1997; 349: 1569-1581.
26. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC y col: Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke. Stroke 2000; 31: 1240-1249.
27. Norrving B, Adams R: Organized stroke care. Stroke 2006; 37: 326-328.
28. Morgensten L, Bartholomew K, Grotta J: Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. Arch Intern Med 2003; 163: 2198-2202.
29. Khaja A, Grotta J: Established treatment for acute ischemic stroke. Lancet 2007; 369: 319-330.

En la antigüedad, cuando la religión era fuerte y la ciencia débil, la humanidad confundía magia con medicina; hoy en día, cuando la ciencia es fuerte y la religión débil, la humanidad confunde la medicina con magia.

THOMAS SZASZ

La presencia de "muesca" en las extrasístoles ventriculares. ¿Un nuevo marcador de riesgo de muerte arrítmica?

JORGE J. GARGUICHEVICH*, ALFREDO D. MELCHOR†, LAURA S. SANZIANI†, CRISTINA A. MAGGI‡

El objetivo de este trabajo ha sido describir, por primera vez, las características de un signo electrocardiográfico que hemos observado relacionado estrechamente con la génesis de arritmias ventriculares malignas. Consiste en una "muesca" que se visualiza al final del QRS o al comienzo del segmento ST de algunas extrasístoles ventriculares. Se describen siete casos de asociación de esta "muesca" con taquicardia ventricular. Los casos han sido seleccionados de registros de pacientes de nuestra institución o de publicaciones, luego de revisar numerosos estudios de Holter o electrocardiogramas en donde la "muesca" está presente. Se destaca que no es un hecho infrecuente, y que se presenta también en pacientes sin arritmias ventriculares malignas demostradas. Se hace hincapié en el diagnóstico diferencial con la onda P y se destacan sus características de intermitencia, de manifestación sólo en algunas derivaciones y su ocurrencia espontánea o inducida por un evento isquémico, prueba de esfuerzo o extraestímulos ventriculares. Su génesis se relaciona con postdespolarizaciones precoces u onda J pero, al margen del mecanismo electrofisiológico en juego, se interpreta que la misma es compatible con la presencia de un sustrato eléctrico capaz de conducir a la muerte arrítmica. Esto constituye una observación inicial, y tanto su origen como su significado pronóstico deberán ser analizados con mayor precisión en el futuro.

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 48-57

Palabras clave: Muerte súbita. Arritmias cardíacas. Electrocardiografía.

La identificación del paciente con riesgo de muerte arrítmica ha sido y es un permanente desafío para el cardiólogo clínico. A través de los años se han desarrollado un gran número de marcadores de riesgo, todos ellos con un bajo valor predictivo positivo, lo cual es razonable ya que, para que ocurra un evento arrítmico fatal, es necesario que se conjuguen diversos factores en un momento determinado. Sin embargo es bueno rescatar el alto valor predictivo negativo de estos marcadores, que contribuye a descartar pacientes con riesgo de muerte arrítmica.

La búsqueda de dispersión de la repolarización ventricular, quizás el sustrato eléctrico más importante, así como la necesidad de encontrar marcadores de riesgo sencillos, han hecho que nuestros esfuerzos de los últimos años estén dirigidos a analizar las modificaciones electrocardiográficas de la repolarización ventricular, particularmente en aquellos pacientes que han presentado muerte arrítmica o síncope en presencia de arritmias ventriculares malignas.

El presente trabajo es fruto de la observación y demuestra, por primera vez, la presencia de una "muesca" que aparece al final del QRS o al comienzo del segmento ST de extrasístoles ventriculares, y que se relaciona con el desarrollo de arritmias ventriculares malignas.

MATERIAL Y METODO

El material de este trabajo está conformado por siete registros electrocardiográficos seleccionados de pacientes que han presentado arritmias ventriculares malignas y en los que se observa claramente la presencia de una "muesca" al final del QRS o al comienzo del segmento ST de la extrasístole que inicia el evento arrítmico.

Los tres primeros casos que presentamos corresponden a registros obtenidos por monitoreo electrocardiográfico ambulatorio en nuestra institución, y son los que inicialmente atrajeron nuestra atención, mientras que los cuatro restantes fueron seleccionados de diversas publicaciones, por sus particulares características.

* Director del Departamento Holter de DIAMED.
† Médico del Departamento Holter de DIAMED.
‡ Técnico del Departamento Holter de DIAMED.
Dirección postal: Jorge J. Garguichevich. Santiago 451. 2000 Rosario. Pcia. de Santa Fe. Argentina.
e-mail: gargui@intramed.net
La versión digitalizada de este trabajo está disponible en www.fac.org.ar

Se destaca que hemos revisado numerosos casos de pacientes *con* y también *sin* arritmias ventriculares malignas, ya sean propios o sacados de la bibliografía, encontrando en varios de ellos esta "muesca".

Entendemos que estos siete ejemplos constituyen el mejor material para analizar esta observación.

RESULTADOS

Nuestra búsqueda demostró que la presencia de esta "muesca" no es un hecho infrecuente, y que también es observable en extrasístoles ventriculares de pacientes sin historia de síncope o arritmias ventriculares malignas.

Los resultados de nuestra observación se detallan a continuación, con la descripción de cada caso particular.

El *primer caso* es analizado con mayor detalle porque fue el que llamó nuestra atención sobre la "muesca" por primera vez. Corresponde a un paciente chagásico, de 54 años de edad, con antecedentes de reiterados episodios sincopales, por lo cual fue sometido a un monitoreo electrocardiográfico ambulatorio.

En la Figura 1 pueden apreciarse 3 tiras del registro de Holter en 2 canales de este paciente. En todas ellas se ven extrasístoles ventriculares que presentan una "muesca" en el canal 1 (V5) al final del QRS o al comienzo del segmento ST (señalado con flechas oblicuas). Habitualmente, luego del primer golpe de vista, sospechamos que dicha "muesca" puede corresponder a una onda P, ya sea retrógrada o no. En las dos últimas tiras, señalado con flechas verticales, puede observarse dónde caen realmente las ondas P, por lo cual se descarta que la misma sea la causa de su origen.

En la tira A de la Figura 2, que corresponde al mismo paciente, se ve que a partir de la "muesca" impresiona "nacer" otro latido ectópico ventricular con una onda R de ascenso lento, hecho que tal vez tenga relación con su mecanismo electrofisiológico. En las tiras B y C de la misma Figura, se aprecian breves colgajos de taquicardia ventricular (TV) polimorfa o multiforme, que se inician de la misma manera.

En todas las tiras de la Figura 3 se visualizan algunos de los numerosos colgajos de TV multiformes que presentó el paciente durante su estudio, y que muy probablemente fuesen la causa de sus cuadros sincopales.

En la Figura 4 se muestra la correlación existente entre los sucesivos latidos ectópicos ventriculares de varios de los colgajos de TV multiforme, lo cual invita a pensar en un mecanismo de reentrada como causa.

Este primer análisis nos llevó a buscar la presencia de dicha "muesca" en otros casos.

El *segundo caso* se observa en las Figuras 5 y 6. Se trata de un paciente coronario, de 70 años de edad, que durante su monitoreo electrocardiográfico ambulatorio presentó angor, infradesnivel del segmento ST, BCRI y TV multiforme que desembocó en fibrilación ventricular.

En la tira A de la Figura 5 se observa un registro basal y en las tiras B y C la presencia de angor y el descenso del segmento ST. En estas dos últimas tiras también se visualizan, en el canal 2 (V1), extrasístoles ventriculares, algunas con "muesca" y otras sin ella,

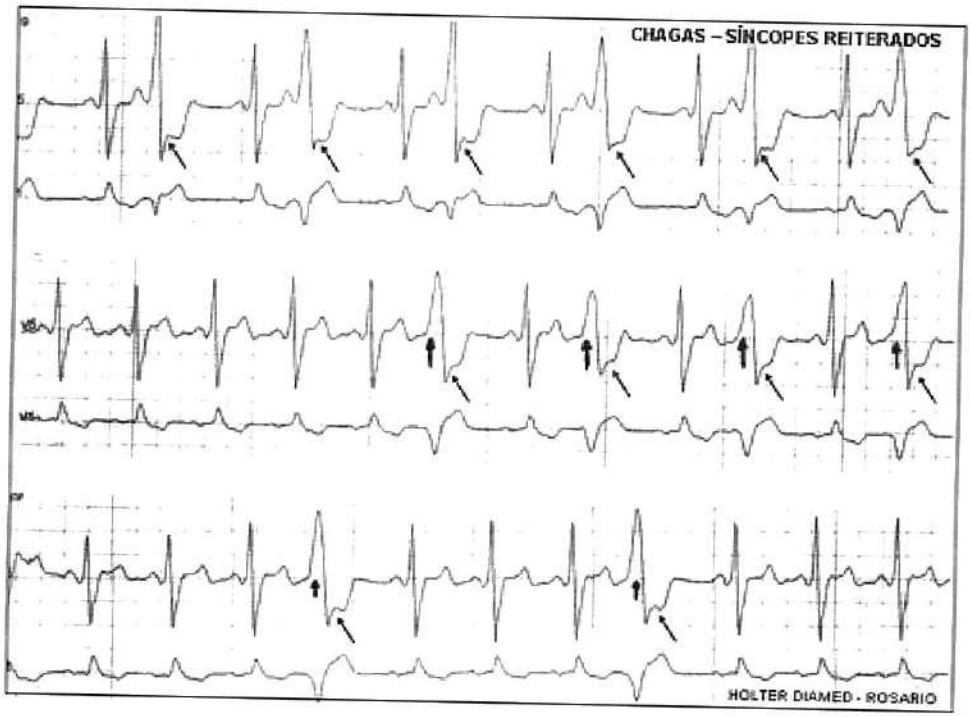


Figura 1

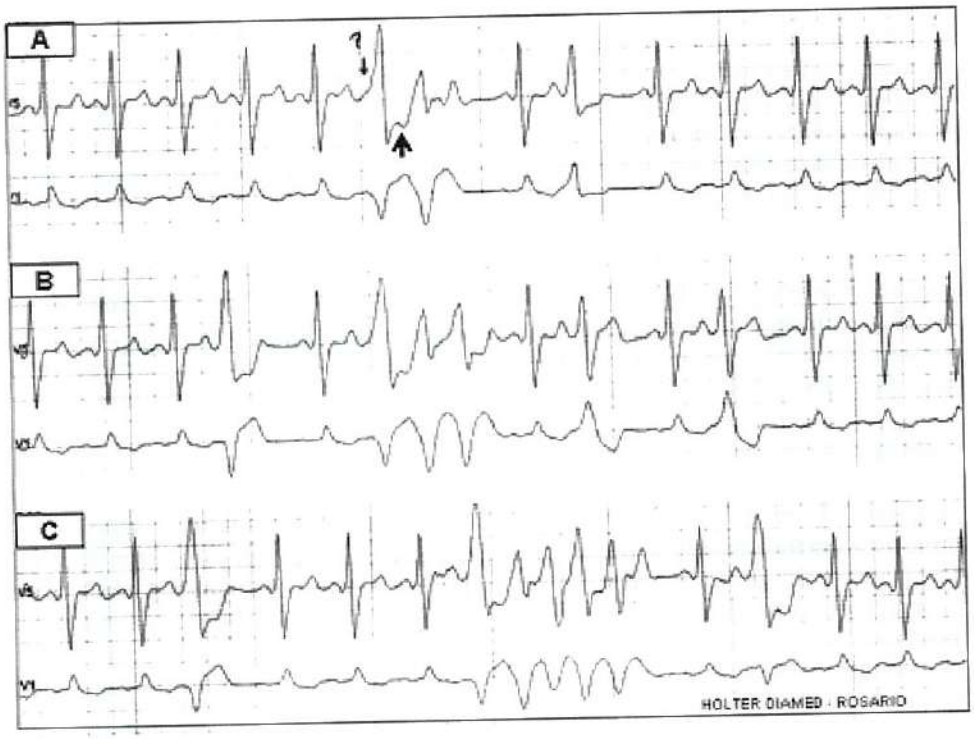


Figura 2



Figura 3

lo cual resalta otro detalle: su aparición intermitente.

En la Figura 6, correspondiente al mismo paciente, segundos después, se puede apreciar (tira A) que desarrolla BCRI con extrasístoles ventriculares frecuentes, ahora todas con "muesca" (señaladas por flechas). Los puntos indican dónde caen las ondas P con el propósito de efectuar el diagnóstico diferencial. En la tira B de la misma figura puede verse cómo, a partir de la "muesca", se desarrolla una TV multiforme que condujo al paciente a la fibrilación ventricular.

Este segundo caso muestra que la presencia de la "muesca" puede ser de aparición intermitente y es-

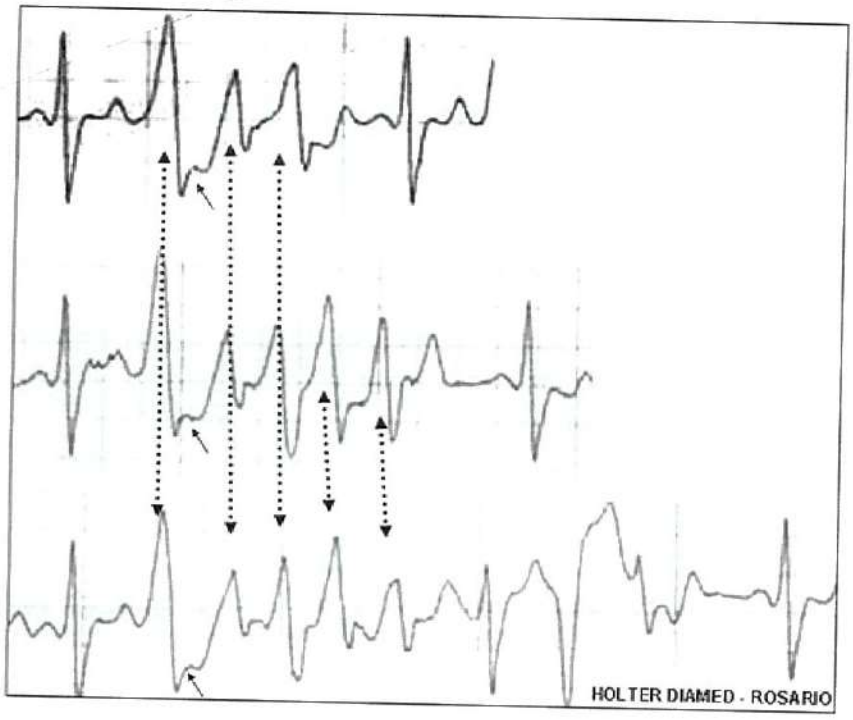


Figura 4

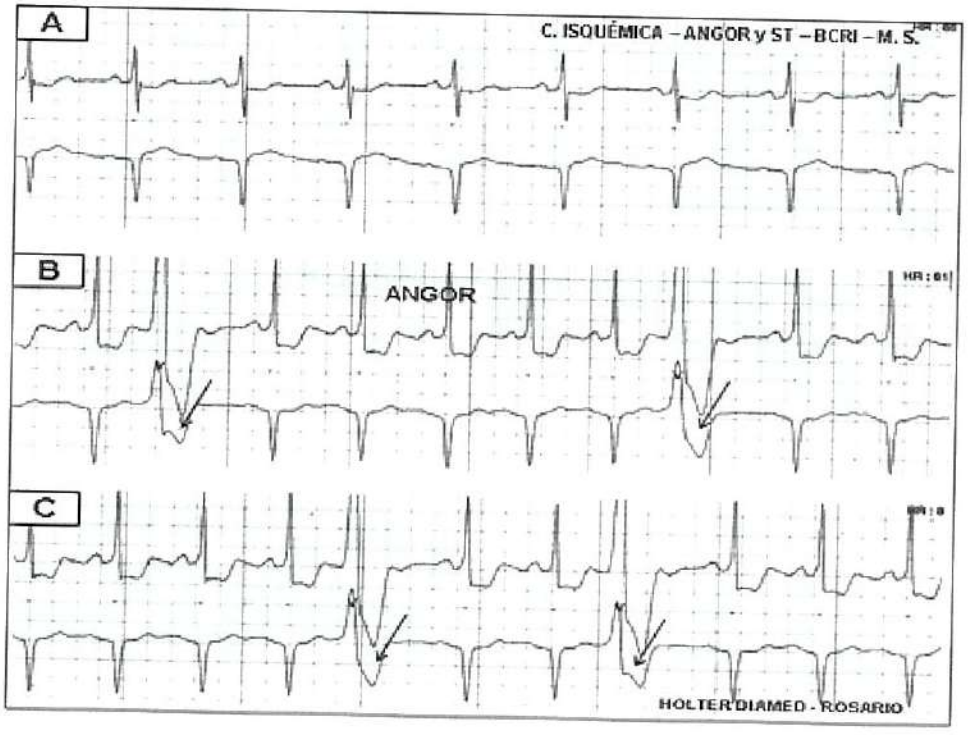


Figura 5

trechamente relacionada con un episodio isquémico.

A pesar de estar claro, en los casos descriptos, que esta "muesca" no es producida por la onda P, nuestra mayor preocupación pasó siempre por poder descartarla como causa. La mejor forma de conseguirlo era encontrarla en un paciente con fibrilación auricular.

El *tercer caso* corresponde a un paciente de 67 años, hipertenso y coronario, con BCRI y fibrilación auricular permanente, que murió súbitamente mientras realizaba un monitoreo electrocardiográfico ambulatorio.

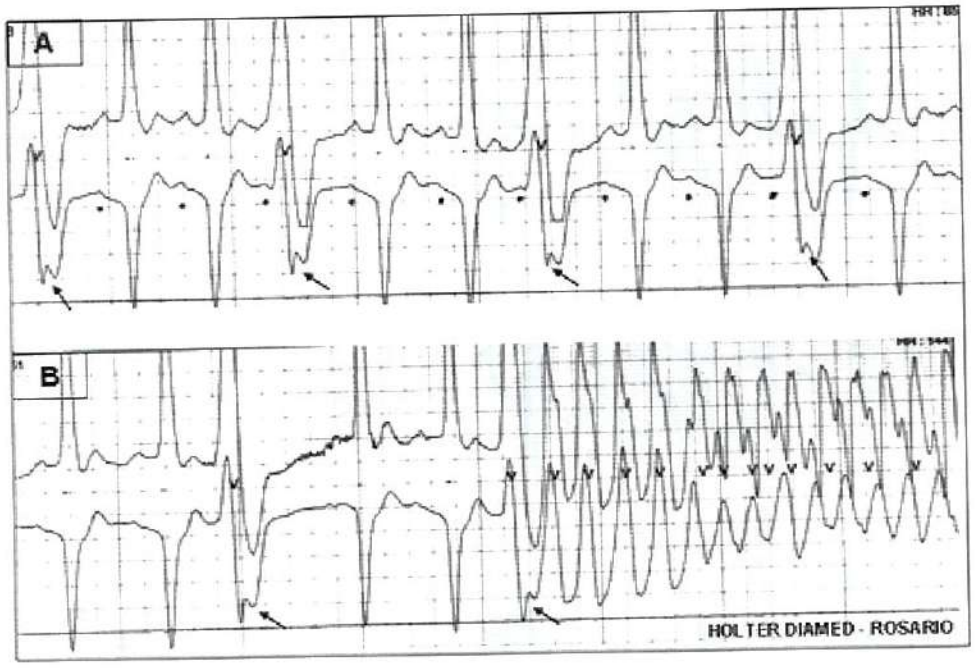


Figura 6

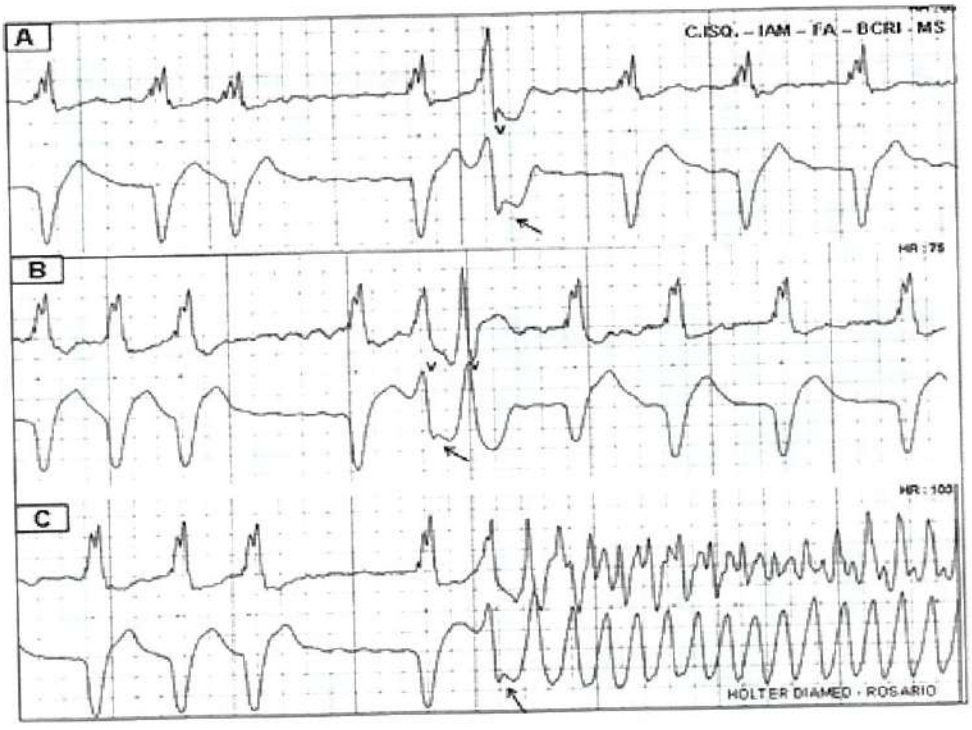


Figura 7

En la tira A de la Figura 7 se aprecia la presencia de la "muesca" en las ocasionales extrasístoles ventriculares que tenía el paciente (en este caso, en los 2 canales). En la tira B se ve un segundo latido ventricular a partirde la "muesca" con onda R de ascenso lento, y en la tira C se visualiza el desencadenamiento de una TV polimorfa que lo condujo a la fibrilación ventricular y muerte súbita. Obsérvese que la dupla ventricular de la tira B es exactamente igual a la que comienza la TV de la tira C.

Este caso también muestra un ciclo corto-largo-corto en las 3 tiras, tal vez importante para definir el mecanismo arritmogénico en juego.

Otro detalle que se debe destacar y que puede observarse en los tres casos descriptos, es que la "muesca" no suele ser visualizada en todas las derivaciones del registro electrocardiográfico.

A partir de estos 3 casos, revisamos numerosos registros de pacientes *con* y también *sin* arritmias ventriculares malignas, ya sean de nuestra institución u obtenidos de publicaciones, en los que también visualizamos la "muesca". Es importante aclarar que, por tratarse de una búsqueda retrospectiva, no siempre fue posible efectuar un análisis tan detallado como el de los casos anteriores, ya sea porque los trazados eran breves o por la necesidad de descartar que fuera producida por una onda P. También es posible que no la hayamos encontrado en otras situaciones por no tratarse de la derivación apropiada (recordamos que no se ve en todas las derivaciones del ECG).

Aunque hemos encontrado esta "muesca" en muchos registros de arritmias ventriculares malignas recogidos de la bibliografía, hemos seleccionado los cuatro casos siguientes basándonos en el hecho de que cada uno de ellos aporta algún elemento de interés.

El *cuarto caso*, publicado en 1997 en la Revista Chilena de Cardiología[1], corresponde a un paciente de 79 años de edad que presentó un episodio sincopal durante un registro de Holter. Antes del síncope, el paciente tenía un bloqueo AV 2 a 1, con BCRI. Durante el episodio mencionado se registró una TV polimorfa que cesa espontáneamente, y es seguida de asistolia, escapes ventriculares, en apariencia ritmo sinusal con bloqueo AV 3 a 1 y BCRI (los autores lo definen como bloqueo AV completo y ritmo idioventricular, y finalmente 3 latidos de ritmo idioventricular. El trabajo también señala que el paciente tenía un QT prolongado y que *a posteriori* presentó salvas recurrentes de TV polimorfa y ritmo sinusal con bloqueo AV 2 a 1 y BCRI. Los estudios del paciente demostraron dilatación e hipertrofia ventricular izquierda, FEy 54% y coronarias sin lesiones obstructivas. Por último se señala que fue colocado un marcapasos y el paciente evolucionó satisfactoriamente.

En el comienzo de la TV se destaca la presencia de una pequeña "muesca" en la extrasístole que inicia la TV polimorfa, seguida por un latido ventricular con onda R de ascenso lento como en los demás casos. Lo interesante es que se aprecia la "muesca" en los latidos del ritmo idioventricular y no en los latidos ventriculares probablemente conducidos. Este hecho hace sospechar que la presencia de la "muesca" se encontraría probablemente relacionada con el origen de la activación ventricular. La identificación de las ondas P facilita el diagnóstico diferencial.

El *quinto caso* ha sido extraído del libro *Arritmias Cardíacas* de Elizari y Chiale y es descripto por Coumel en el capítulo *Taquiarritmias ventriculares multiformes en pacientes con intervalo QT normal*[2]. En la Figura 8 se puede apreciar "la muesca" en la segunda extrasístole ventricular de la tira superior y en la segunda extrasístole de la tira siguiente, al desencadenarse la TV multiforme (señalada con flechas oblicuas). Obsérvese que las 2 primeras extrasístoles de ambas tiras son exactamente iguales, y que la diferencia está en que sólo en una oportunidad se desarrolla la TV, como si el punto de in-

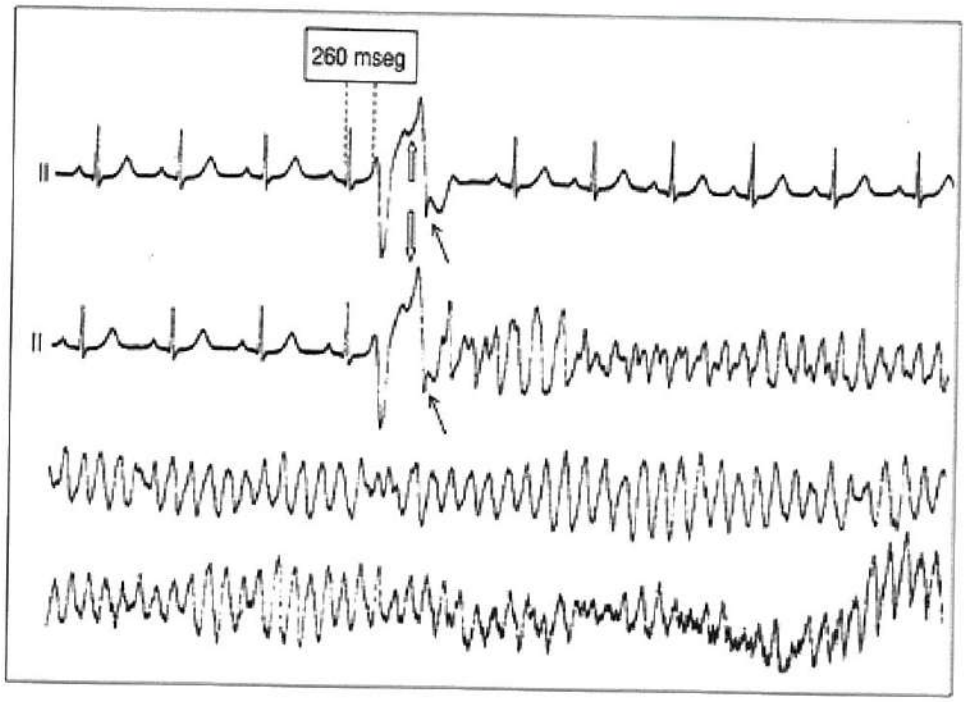


Figura 8

flexión que determina que esta aparezca o no estuviese dado por la "muesca". Al igual que en los demás casos, el latido de la TV que sigue a la "muesca" presenta una onda R de ascenso lento. El lugar donde caerían las ondas P está marcado por las flechas claras verticales.

En la descripción de la arritmia, el doctor Coumel hace hincapié en la ligadura corta de la primera extrasístole ventricular (260 mseg) como responsable del evento, y sospecha que en el mecanismo arritmogénico intervienen las postdespolarizaciones y la actividad gatillada.

Este caso es interesante porque, en nuestra opinión, la "ligadura corta" de las extrasístoles ventriculares, por si sola, no ha resultado ser un buen marcador de riesgo. En cambio, la presencia de la "muesca", como ocurre en este caso, le otorga un valor agregado.

El *sexto caso* corresponde a un paciente masculino, de 42 años, de profesión piloto de avión, sin cardiopatía demostrable, que es referido a un centro de alta complejidad por presentar TV no sostenida monomorfa en su registro de Holter (caso publicado en el *Japanese Heart Journal*, en 2002)[3]. El caso, presentado como una variante del síndrome de Brugada, tenía en su ECG onda J y leve supradesnivel del segmento ST en DII, DIII y aVF, con la característica de que el ST se normaliza en la prueba de esfuerzo.

Al paciente se le realizó un estudio electrofisiológico de estimulación ventricular programada, en el cual, con dos extraestímulos más la infusión de isoproterenol, se le desencadenó una TV polimorfa y fibrilación ventricular. En la figura presentada puede apreciarse que los dos extraestímulos y el primer latido ectópico ventricular son seguidos por una clara "muesca". La publicación señala que en un seguimiento a 6 meses el paciente se mantuvo asintomático, sin presentar síncope o palpitaciones.

Este caso es interesante porque se observa la aparición de la "muesca" seguida por TV y FV por estimulación ventricular programada y por tratarse de una variante del síndrome de Brugada.

El *séptimo caso* fue extraído del ya citado libro de Elizari. Se trata de un ejemplo descripto por el doctor Nau[4] para demostrar el papel de la simpaticotonía en la transformación de una extrasistolia ventricular acoplada aislada en TV monomorfa, al acortarse los períodos refractarios del circuito de reentrada.

En la Figura 9 se observa en la tira inferior el efecto de la descarga simpática provocada por el test de esfuerzo, comparada con el aumento de la frecuencia cardíaca producida por sobreestimulación auricular (tira del medio). En la tira inferior y a diferencia de lo que ocurre con el registro basal y la sobreestimulación auricular (las dos tiras superiores) se observa la aparición de la "muesca" en las extrasístoles ventriculares hasta el desencadenamiento de la TV. Al comienzo de esta tira se marca con rombos el lugar donde ocurren las ondas P para determinar que no tienen nada que ver con la "muesca".

Este caso resulta interesante porque muestra el desarrollo de una TV sostenida monomorfa a partir de la "muesca", a diferencia de los casos anteriores que siempre desembocaban en una TV polimorfa. También puede visualizarse otra vez el ascenso lento de la onda R del latido ventricular que sigue a la "muesca", como si fuera una onda delta.

DISCUSION

Este trabajo observacional demuestra, por primera vez, la existencia de una "muesca" al final del QRS o al comienzo del segmento ST de algunas extrasístoles ventriculares, que impresiona comenzar arritmias ventriculares malignas.

Como ya dijimos, a partir de los primeros casos en que la observamos, analizamos estudios de Holter de

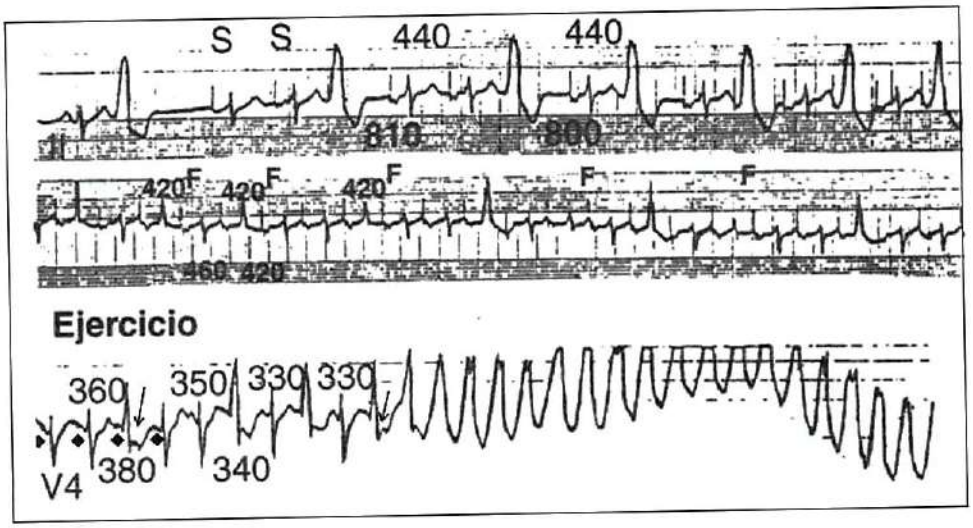


Figura 9

una numerosa cantidad de pacientes, *con* y *sin* arritmias ventriculares malignas, algunos realizados en nuestra institución y otros tomados de publicaciones, encontrando que dicha "muesca" no es un hecho infrecuente y que no siempre ha estado necesariamente relacionada con arritmias ventriculares malignas o pacientes con historia de síncope.

En este trabajo detallamos siete casos, tres de nuestra institución y cuatro obtenidos de la bibliografía, que constituyen los ejemplos más interesantes.

La sospecha de una estrecha relación entre esta "muesca" y las arritmias ventriculares malignas se basa en que, a partir de ella, en muchos casos se inicia una TV en la cual el primer latido ventricular presenta una onda R de ascenso lento (similar a un latido Wolffiano) como si se tratase de un estímulo conducido por vías no específicas que nace a partir de la citada "muesca".

En los distintos casos hemos descripto las características de esta "muesca", haciendo hincapié en el diagnóstico diferencial con la onda P, y resaltando que no se observa en todas las derivaciones, así como su intermitencia de aparición y su ocurrencia espontánea o inducida por un evento isquémico, prueba de esfuerzo o extraestímulos ventriculares. También destacamos la correlación entre los sucesivos latidos de la TV (primer caso), la existencia de un ciclo corto-largo-corto (tercer caso) y su presencia en un ritmo idioventricular (cuarto caso), factores todos que pueden tener que ver con su mecanismo de producción. Finalmente destacamos que, en general, se asocia con TV polimorfas, pero puede verse relacionada con TV monomorfas (séptimo caso).

Si bien la importancia de la "muesca" parece ser clara desde el punto de vista electrocardiográfico, lo difícil es interpretar cuál es su origen, es decir, a qué se debe.

La primera impresión es que se trata de postdespolarizaciones precoces. Estas se observan en tejidos cardíacos aislados lesionados o expuestos a medios con alteraciones electrolíticas, hipoxia, acidosis, catecolaminas y fármacos diversos. La hipertrofia ventricular y la insuficiencia cardíaca también predisponen a la aparición de postdespolarizaciones precoces.[4-6]

El gran problema pasa porque, si bien es clara la presencia de postdespolarizaciones en estudios realizados en tejidos aislados, es difícil su demostración clínica, es decir interpretar su manifestación en el registro electrocardiográfico. El mecanismo de la TV por torsión de puntas en el síndrome de QT largo ha sido atribuido a postdespolarizaciones precoces, y es fundamentalmente en esta patología donde se han descripto algunos signos electrocardiográficos que podrían corresponder a postdespolarizaciones.[7-10] Varios artículos relacionan las postdespolarizaciones precoces con cambios de morfología u ondas o muescas que se visualizan en la onda TU de los registros y no en donde nosotros las hemos observado. Es decir que los artículos se refieren a postdespolarizaciones precoces en fase 3 mientras que nosotros describimos la "muesca" en fase 2.

La intermitencia de aparición de la "muesca"avalaría este mecanismo, como también el hecho de que no todas las "muescas" son seguidas por una TV. Cuando estas posibles postdespolarizaciones tienen una magnitud suficiente como para llevar el potencial de membrana hasta el nivel del potencial umbral se produce la respuesta gatillada.

Otro detalle que apoya esta hipótesis es que en varios de los casos presentados se puede observar que la "muesca" se repite una vez que ya se ha iniciado la TV, produciéndose de manera irregular o errática, como en los estudios realizados en tejidos aislados.

Finalmente se destaca que el cuarto caso (relacionado con bradicardia y QT largo) y el séptimo caso (aparece la "muesca" y se desarrolla la TV por acción adrenérgica) podrían tener que ver con este mecanismo. También podría considerarse como ejemplo el quinto caso, si bien el doctor Coumel genera la sospecha de este mecanismo en base a otro razonamiento.

A pesar de lo dicho, y por no haber encontrado en la bibliografía casos clínicos concretos de demostración de postdespolarizaciones precoces en fase 2, no descartamos que esta "muesca" sea en realidad una onda J.

La onda J, o de Osborne[11], fue descripta en relación con la hipotermia y luego fue relacionada con la hipercalcemia, la isquemia, alteraciones neurológicas, el síndrome de repolarización precoz y, últimamente, con el síndrome de Brugada (sería responsable de la onda r')[12-15]. Su presencia siempre fue descripta en el QRS de base y no en extrasístoles. La onda J aumenta de magnitud con las pausas previas largas y la TV polimorfa que comienza con un latido con onda R de ascenso lento.[16]

La base electrofisiológica celular para explicar la onda J estaría dada por la diferencia de magnitud de la espiga y domo del potencial de acción (PA) entre epicardio y endocardio, lo cual genera un gradiente de voltaje que se manifiesta en el ECG como onda J. Esta diferencia entre endo y epicardio es consecuencia de una distribución heterogénea de la corriente Ito.[12]

Es importante aclarar también que una espiga y domo prominentes predisponen, además, a la pérdida completa del domo en algunos sectores del epicardio, lo cual puede resultar en una marcada dispersión de la repolarización epicárdica. Esto permite que el domo de un PA normal se propague, como si fuera una postdespolarización a sectores del epicardio donde el domo se haya perdido y el PA acortado, produciendo reexcitación local (reentrada en fase2)[6].

Como conclusión, la onda J estaría relacionada con una marcada dispersión de la repolarización y refractariedad del epicardio, como así también entre epicardio y endocardio, lo cual favorecería la reentrada en fase 2 y el desencadenamiento de arritmias ventricu-

lares malignas. Destacamos acá la manifestación similar de los latidos ventriculares que conforman la TV polimorfa del primer caso, como si todo siguiera una misma ruta, así como el ciclo corto-largo-corto del tercer caso que, sin lugar a dudas, contribuye a la dispersión de la refractariedad. Además, su manifestación por extraestímulos ventriculares en una variante del síndrome de Brugada (sexto caso) y por estimulación simpática en un paciente con extrasístoles ventriculares atribuidas a un mecanismo de reentrada (séptimo caso) contribuyen a pensar que dicha "muesca" puede tratarse de una onda J.

El inconveniente principal para apoyar esta hipótesis es que no tenemos conocimiento de que se haya descripto la presencia de onda J solamente en las extrasístoles.

Las bases que hemos propuesto para avalar que la "muesca" pueda tratarse de una onda J no descartan en absoluto que la misma sea, en realidad, una postdespolarización precoz. La "muesca" podría significar el registro de una corriente electrotónica que fluye desde sitios donde el PA es de mayor duración a sitios en los que el PA se ha acortado, generando una reentrada en fase 2, o bien tratarse de una postdespolarización precoz que podría iniciar TV polimorfa o fibrilación ventricular.

Independientemente de cuál sea el mecanismo electrofisiológico en juego, lo importante es que parece tratarse de un signo válido para identificar pacientes en riesgo de muerte arrítmica. Su presencia no indicaría necesariamente que el paciente la desarrolle, como ocurre con todos los marcadores de riesgo, sino simplemente que existe un sustrato electrofisiológico que, bajo determinadas circunstancias, podría conducir a una arritmia maligna.

CONCLUSION

Se describe, por primera vez, una "muesca" al final del QRS o al comienzo del segmento ST en algunas extrasístoles ventriculares, de aparición intermitente y no visualizable en todas las derivaciones del electrocardiograma, que se encuentra estrechamente relacionada con el desencadenamiento de taquicardia ventricular polimorfa o monomorfa.

Su presencia indicaría la existencia de un sustrato eléctrico que, bajo determinadas circunstancias, podría desencadenar arritmias ventriculares malignas.

Cualquiera fuese la causa de su origen, desde un punto de vista electrofisiológico impresiona como una herramienta válida y sencilla para la identificación de pacientes con riesgo de muerte arrítmica.

Tanto su origen como su significado pronóstico deberán ser analizados con mayor precisión en el futuro.

SUMMARY

THE PRESENCE OF "NOTCH" IN THE VENTRICULAR EXTRASYSTOLES. A NEW MARKER OF RISK OF ARRHYTHMIC DEATH?

The objective of this study is to describe for the first time the characteristics of an electrocardiographic sign, that we have observed closely related to the genesis of malignant ventricular arrhythmias. It consists in a "notch" that is visualized at the end of the QRS or beginning of ventricular ST segment of some ventricular extrasystoles. In this study, seven cases of association of this "notch" with ventricular tachycardia are described. These have been selected from registries of patients of our institution or publications, after reviewing numerous Holter recordings or electrocardiograms in which the "notch" is present. It stands out that it is not an infrequent fact and that it also appears in patients without demonstrated malignant ventricular arrhythmias. The differential diagnosis with the P wave and its characteristics of intermission, the manifestation only in some leads of the ECG and its spontaneous occurrence or induced by an ischemic event, stress test or ventricular extrastimuli are emphasized. Its genesis is related with early afterdepolarizations or J wave, but to the margin of the arrhythmic mechanism, it is interpreted that the same one is compatible with the presence of an electrical substrate able to lead to the arrhythmic death. This only constitutes an initial observation and so its origin as well as its prognostic significance will have to be more accurately analyzed in the future.

Key words: *Sudden death. Cardiac arrhythmias. Electrocardiography.*

Bibliografía

1. Pardo J, Gonzalez R: Muerte súbita registrada en Holter de ritmo cardíaco de 24 horas. Rev Chil Cardiol 1997; 16: 212-214.
2. Coumel P: Las taquiarritmias ventriculares multiformes en pacientes con intervalo QT normal. *En*: Elizari M, Chiale P: Arritmias cardíacas. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana SA 2003; pp 747-751.
3. Sahara M, Sagara K, Yamashita T y col: J wave and ST segment elevation in the inferior leads. A latent type of variant Brugada syndrome? Jpn Heart J 2002; 43: 55-60.
4. Nau G: Los mecanismos electrofisiológicos de las arritmias ventriculares. *En*: Elizari M, Chiale P: Arritmias cardíacas. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana SA 2003; pp 600.
5. Antzelevitch C: Los mecanismos arritmogénicos. *En*: Elizari M, Chiale P: Arritmias cardíacas. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana SA 2003; pp 81-112.
6. Antzelevitch C, Sicouri S y col: Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. Circ Res 1991; 69: 1427-1449.
7. Jackman W, Clark M, Friday K y col: Ventricular tachyarrhythmias in the long QT syndromes. Med Clin North Am 1984; 68: 1079-1105.
8. Shimizu W, Ohe T, Kurita T y col: Early afterdepolarizations induced by isoproterenol in patients with congenital long QT syndrome. Circulation 1991; 84: 1915-1923.
9. Acunzo R: Taquicardias ventriculares polimorfas en pacientes con intervalo QT-U largo. Capítulos de Cardiología (Estructura Editorial Básica). Arritmas 1996; 4: 564-597.

10. Viskin S, Heller K, Barron H y col: Postextrasystolic U wave augmentation, a new marker of increased arrhythmic risk in patients without the long QT syndrome. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1746-1752.
11. Osborn J: Experimental hypothermia: respiratory and blood ph changes in relation to cardiac function. Am J Physiol 1953; 175: 389-398.
12. Yan G, Antzelevitch C: Cellular basis for the electrocardiographic J wave. Circulation 1996; 93: 372-379.
13. Yan G, Antzelevitch C: Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. Circulation 1999; 100: 1660-1666.
14. Di Diego J, Cordeiro J, Goodrow R y col: Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. Circulation 2002; 106: 2004-2011.
15. Yan G, Lankipalli R, Burke J y col: Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: cellular basis and clinical significance. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 401-409.
16. Aizawa Y, Tamura M, Chinushi M y col: Idiopathic ventricular fibrillation and bradycardia-dependent intraventricular block. Am Heart J 1993; 126: 1473-1474.

Las nuevas opiniones siempre se hacen sospechosas, y son controvertidas, por la única razón de que aún no se han vuelto lo bastante vulgares.

JOHN LOCKE

Falsa taquicardia supraventricular

GRACIELA M. M. PELLEGRINO*, DANIEL F. ORTEGA†, LUIS D. BARJA†, LUIS MARI‡, ANTONIO J. PASCA*

Las nuevas tecnologías incorporadas a los marcapasos son de máxima utilidad durante el seguimiento. En este caso clínico se reporta un funcionamiento inadecuado del sistema que fue puesto en evidencia mediante la evaluación de los electrogramas almacenados. **Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 58-60**

Palabras clave: Marcapasos. VDD. Desplazamiento de cable. Sobredetección

Paciente de 60 años de edad, portador de un marcapasos definitivo Discovery II VDD, que ingresó a nuestro Servicio por cuadro de palpitaciones. Inmediatamente se le realizó un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones que mostró ritmo sinusal, conducción AV conservada y bloqueo de rama izquierda, desviado a la izquierda. Al aplicar el imán sobre el marcapasos se generó estimulación ventricular asincrónica a una frecuencia de 100 lpm, confirmando la correcta captura (Figura 1).

Al interrogar al generador se lo encontró en modo VDD, sensibilidad auricular de 0,15 mV, ventricular de 2,5 mV; frecuencia mínima de 60 ppm y máxima de 120 ppm; amplitud de estimulación de 3,5 V a 0,4 mS de ancho de pulso.

Al no evidenciarse situación anormal, se procedió a revisar la información proveniente de los contadores y electrogramas almacenados. En el resumen arritmias se encontraron múltiples episodios almacenados como taquicardia auricular y algunos otros como taquicardia ventricular no sostenida. Con estos hallazgos, se revisó el primer episodio cuyo motivo de almacenamiento fue una taquicardia auricular con una frecuencia de 120 lpm. Como puede observarse en la Figura 2, es llamativa la discordancia entre la frecuencia máxima de almacenamiento (240 ppm) y el registro del canal marcador. Esto sucede porque se pierde información de los eventos que gatillan la grabación del electrograma debido a que la longitud del mismo es limitada. Además es notoria la presencia de electrogramas auriculares de gran magnitud, coincidentes con la estimulación ventricular (campo lejano).

Este electrograma almacenado podría ser interpretado como:

a) sobresensado de campo lejano ventricular, asociado a una taquicardia sinusal coincidente con la frecuencia máxima del marcapasos donde, al final del registro, la arritmia sinusal se interrumpe y las ondas auriculares coinciden con el complejo QRS, lo cual haría sospechar una taquicardia por reentrada intranodal o de un ritmo activo de la unión auriculoventricular (AV);

b) una taquicardia mediada por marcapasos (TMP) que se corta por la disminución de la amplitud del electrograma auricular (la última onda antes de la pausa no es sensada) y luego continúa con reentrada intranodal o de un ritmo activo de la unión AV.

Para explicar la gran amplitud del electrograma auricular, coincidente con el latido ventricular, se podrían plantear otras dos opciones:

c) posicionamiento del bipolo auricular muy cercano a la válvula tricúspide;

d) posicionamiento del bipolo auricular en el ventrículo derecho.

Ante la imposibilidad de llegar a un diagnóstico definitivo sobre el origen de los síntomas referidos por el paciente se realizaron un ECG y electrogramas en tiempo real, con distintas programaciones.

En primer lugar se realizó un electrograma en tiempo real con ECG de superficie simultáneo en el que se registró ritmo sinusal, mientras que en los canales marcadores se detectó exclusivamente la actividad ventricular. Esto implicaría que el bipolo auricular podría haberse desplazado al ventrículo.

Luego se cambió la programación a modo AAI a 100 ppm, con alta sensibilidad auricular (0,15 mV) y con ECG de superficie (Figura 3), donde se observó el sensado del complejo ventricular y de la onda T desde

* Secretaría Científica de la Sociedad Argentina de Estimulación Cardíaca.
† Servicio de Electrofisiología y Arritmias. Hospital Universitario Austral. Pilar, Argentina.
‡ Especialista Clínico. Boston Scientific Corp.
Dirección postal: Grecia 3399 PB 29. Capital Federal. Argentina.
e-mail: gpellegrino@fibertel.com.ar

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

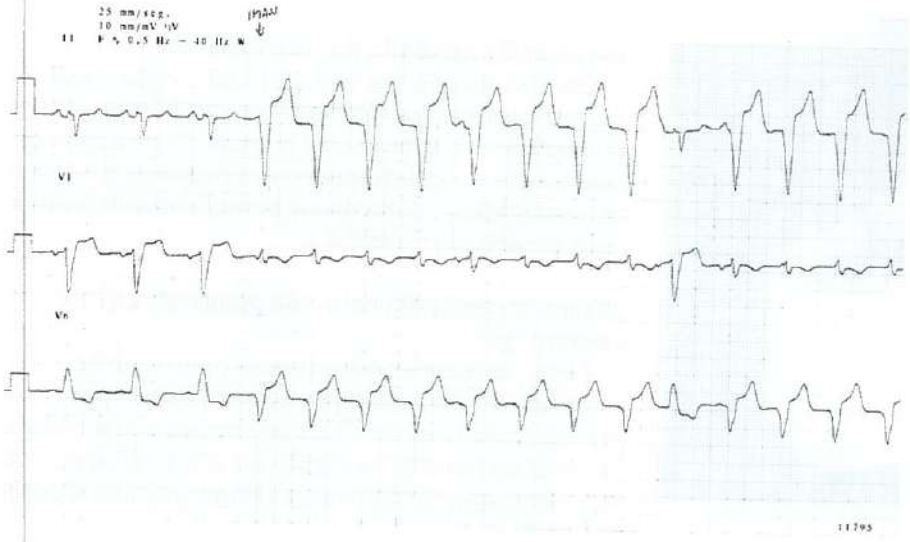


Figura 1. Electrocardiograma con imán. Se observa ritmo sinusal durante los primeros 3 latidos y, luego de colocado el imán, ritmo de marcapasos con adecuada captura ventricular y un latido sinusal intercalado.

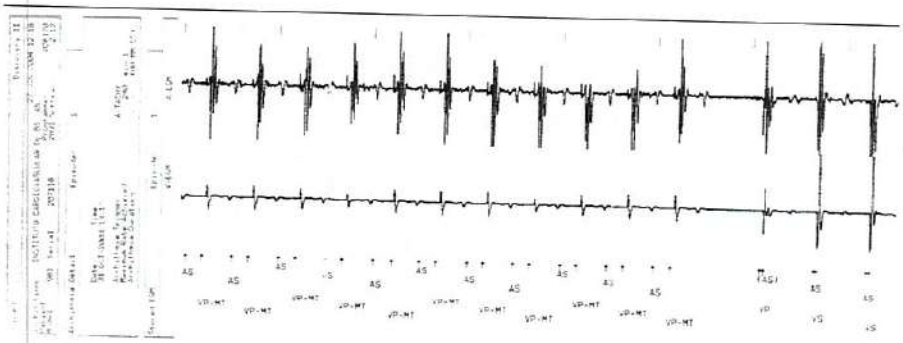


Figura 2. Electrogramas del episodio N° 1. Se observa el motivo de almacenamiento, frecuencia máxima alcanzada, fecha, hora y número de evento. El trazado superior corresponde al canal auricular, el medio al ventricular y el inferior al canal marcador. En el canal auricular se observan electrogramas pequeños correctamente sensados, alternantes con otros más grandes que coinciden con la estimulación ventricular a la frecuencia máxima del marcapasos (VP-MT).

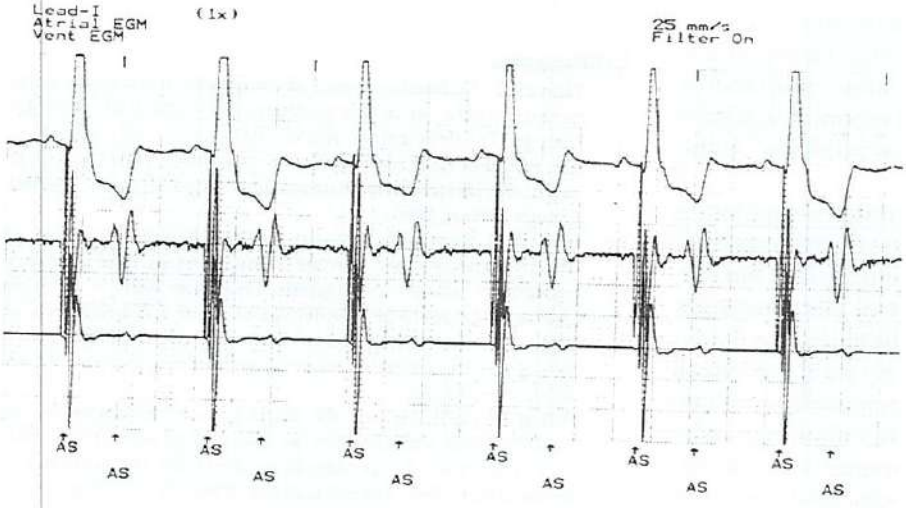


Figura 3. Programación en modo AAI a 100 ppm y sensibilidad de 0,15 mV. El ECG y los EGMs en tiempo real evidencia ritmo sinusal. El canal auricular nunca detecta las ondas P, pero sí la despolarización intrínseca (QRS) y la onda T.

el bipolo auricular. En este caso, la posibilidad de sensar la onda T desde el canal auricular no sólo está determinada por la probable ubicación del electrodo sino también por la alta sensibilidad programada y porque el canal auricular, a diferencia del ventricular, no tiene los filtros de baja frecuencia que impiden el sensado de ondas con dV/dT lentas.

Para confirmar el diagnóstico de desplazamiento del dipolo auricular al ventrículo se realizaron radiografías en proyección oblicua anterior derecha (OAD) y perfil, que evidenciaron el "lazo" o *loop* del catéter (Figura 4). En base a los hallazgos citados se concluyó que el episodio almacenado correspondía a una taquicardia mediada por marcapasos, debido al sensado inadecuado de la onda T, por desplazamiento del dipolo auricular del catéter tetrapolar VDD.

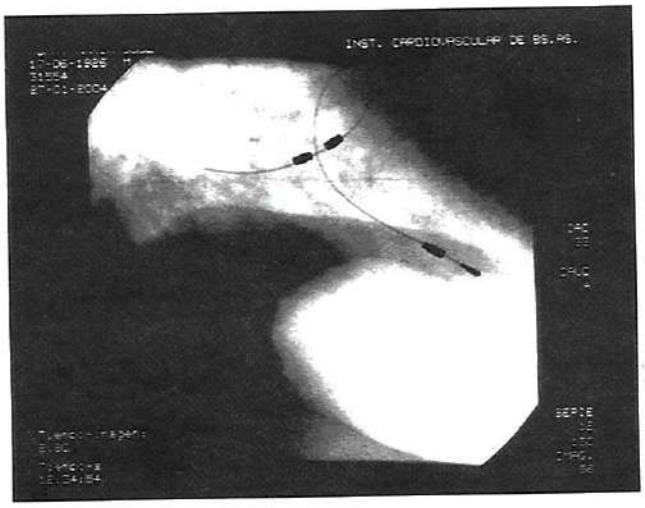


Figura 4. Proyección oblicua anterior derecha en la que se observa el *loop* (lazo) con el dipolo auricular dentro del ventrículo derecho.

DISCUSION

La tecnología actual de los marcapasos definitivos brinda la posibilidad de tener una serie de elementos diagnósticos que son muy útiles en diversas situaciones clínicas. Si bien los histogramas y contadores están disponibles desde hace más de una década, su valor es muy limitado por varios factores, entre ellos la mala clasificación de las arritmias, los problemas en el sensado, las interferencias, etcétera.[1] Los electrogramas almacenados, que ya estaban disponibles en los desfibriladores implantables[2], han sido incorporados a los marcapasos en estos últimos años, ayudando a evidenciar situaciones de aparición esporádica, confirmar diagnósticos o descartar "falsos positivos", entre otras utilidades[3-6].

En el caso que presentamos, los datos recogidos en un principio nos condujeron a pensar, erróneamente, que el funcionamiento del sistema era normal. Sin embargo, la imposibilidad de interpretar claramente los electrogramas almacenados nos alertó de que debíamos continuar con el análisis. Una revisión cuidadosa del sistema puede brindar información adicional que mejora cualitativamente la atención de los pacientes; además debemos recordar que los electrogramas almacenados, aunque puedan parecer bizarros o difíciles de comprender, siempre tienen una explicación clara y coherente.

¿De qué herramientas se dispone ante una taquicardia mediada por marcapasos?

En caso de que sea una real taquicardia mediada por marcapasos, las soluciones consistirían en acortar el intervalo AV (con lo cual la onda P retrógrada encuentra a la aurícula refractaria), siendo esta medida la más fisiológica, o aumentar el período refractario auricular postevento ventricular.

¿Cómo se corrigió la situación planteada en este caso clínico?

El paciente presentaba ritmo propio durante la mayor parte del día, razón por la cual el marcapasos fue reprogramado a modo VVI, a una frecuencia menor que su propio ritmo (priorizando así a este último), con reposicionamiento del catéter a futuro, cuando el generador esté en período de reemplazo electivo.

La buena medicina frecuentemente se basa en no pasar por alto a los pequeños detalles; allí debemos detenernos y aplicar nuestra experiencia y "arte".

SUMMARY

FALSE SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA

New pacemaker technologies are a most useful tool for clinical follow-ups to show events that are not evident in surface ECG's. In this case, inappropriate operation of the system due to stored EGM with no apparent clear explanation is reported.

Keywords: Pacemaker. VDD. Lead dislodgement. Oversensing.

Bibliografía

1. Nowak B: Pacemaker stored electrograms: teaching us what is really going on in our patients. PACE 2002; 25: 838-849.
2. Ortega D, Pellegrino AGM, Barja L y col: Atlas de electrogramas almacenados en pacientes portadores de cardiodesfibriladores automáticos implantables. Daniel Ortega Editor 2003.
3. Nowak B, Sperzel J, Rauscha L y col: Diagnostic value of onset-recordings and marker annotations in dual chamber pacemaker stored electrograms. Europace 2003; 5: 103-109.
4. Defaye P, Leclercq JF, Guilleman D y col: Contributions of high resolution electrograms memorized by DDDR pacemakers in the interpretation of arrhythmic events. PACE 2003; 26: 214-220.
5. Pellegrino GM, Ortega DF, Barja L y col: Utilidad de los electrogramas almacenados de marcapasos definitivos para la evaluación de arritmias y decisión de conductas terapéuticas. Rev Argent Cardiol 2006; 74: 372-376.
6. Ortega D, Pellegrino GM, Albina G y col: Atlas de registros en pacientes portadores de marcapsos definitivos. Daniel Ortega Editor 2005.

Patrón electrocardiográfico tipo Brugada luego de la administración oral de propafenona para el tratamiento de paroxismos de fibrilación auricular

MARCELO E. LANZOTTI*†, SILVANO DIANGELO†, JORGE A. SALERNO-URIARTE‡, RAFFAELLA MARAZZI‡, ROBERTO DE PONTI‡, NORBERTO CITTA*, ROBERTO LANZOTTI*, HORACIO LOCATELLI*, DANIEL PISKORZ*, MARCELO MARIÑO*, ALEJANDRO MEIRIÑO†, MARIELA MACAGNO†

El síndrome de Brugada se caracteriza por la presencia de un patrón electrocardiográfico de elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas, ausencia de cardiopatía estructural demostrable y episodios de síncope o muerte súbita debidos a taquiarritmias ventriculares. Se asocia con un alto riesgo de muerte súbita en jóvenes y adultos. Presentamos dos casos clínicos de individuos sin antecedentes de eventos sincopales ni historia familiar de muerte súbita cardíaca en quienes se observó un patrón tipo Brugada luego de la administración de propafenona oral para el tratamiento de los paroxismos de fibrilación auricular. A uno se le efectuó un procedimiento de ablación trascatéter, y a ambos un estudio genético que podría aportar valiosa información para su seguimiento. El estudio genético para el síndrome de Brugada se encuentra comúnmente limitado al *screening* del gen SCN5A, responsable del canal de sodio cardíaco. Un defecto de este gen es responsable de aproximadamente el 20% de los casos de síndrome de Brugada. El estudio genético fue negativo para mutaciones SCN5A en ambos pacientes, demostrando que el H558R es un polimorfismo común que se supone que modula pero que no causa el síndrome. Este resultado no implica que los pacientes no posean la enfermedad, sino que, hasta la fecha, aún no se conoce el defecto genético responsable. En estos sujetos, sin historia familiar y con aparición del patrón solamente luego del bloqueo de los canales de sodio, se recomienda un seguimiento periódico.

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 61-69

Palabras clave: Síndrome de Brugada. Fibrilación auricular paroxística. Propafenona. Muerte súbita cardíaca. Ablación transcatéter. Genética.

El síndrome de Brugada (SB) fue descripto, como entidad clínica, en 1992[1] y se caracteriza por la presencia de un patrón electrocardiográfico de elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas, ausencia de cardiopatía estructural demostrable, y episodios de síncope o muerte súbita debidos a taquiarritmias ventriculares. Se asocia con un alto riesgo de muerte súbita, preferentemente en jóvenes y adultos, con edad promedio de muerte súbita de 41 ± 15 años.

* Instituto de Cardiología. Sanatorio Británico de Rosario. Argentina.
† Instituto Cardiovascular de Rosario. Argentina.
‡ Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese, Università degli Studi dell'Insubria. Varese, Italia.
Dirección postal: Marcelo E. Lanzotti. Catamarca 1238, 8° B. 2000 Rosario. Pcia. de Santa Fe. Argentina.
e-mail: mlanzotti@yahoo.com
La versión digitalizada de este trabajo está disponible en www.fac.org.ar

Este síndrome es responsable de aproximadamente el 4% de todas las muertes súbitas y del 20% de las muertes súbitas en pacientes sin cardiopatía estructural. La prevalencia de la enfermedad se estima en 5/10.000 habitantes y es, después de los accidentes, la causa principal de muerte en hombres menores de 40 años, especialmente en países en los cuales el síndrome es endémico[2]. El patrón electrocardiográfico es dinámico y frecuentemente oculto, motivo por el cual es difícil estimar la verdadera prevalencia de la enfermedad en la población general[3].

CASO CLINICO 1

Varón de 18 años de edad, sin factores de riesgo cardiovascular ni antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca, sintomático por episodios recurrentes de palpitaciones rápidas e irregulares, preferentemente nocturnas, de horas de duración, sin otra sintomatología neurovegetativa acompañante.

Durante un episodio de palpitaciones concurrió a la

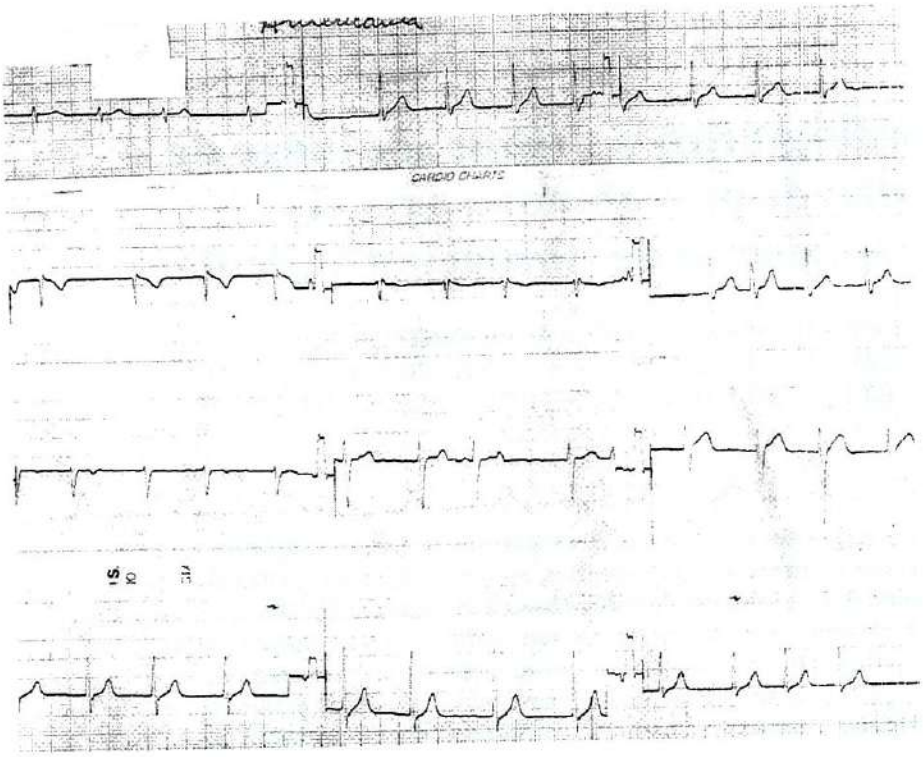


Figura 1. ECG de ingreso: Fibrilación auricular de reciente comienzo con moderada respuesta de frecuencia ventricular.

guardia de nuestra institución, constatándose la presencia de fibrilación auricular (FA) de reciente comienzo con moderada respuesta ventricular (Figura 1). Se le suministraron 600 mg de propafenona vía oral, revirtiendo la arritmia a ritmo sinusal en pocas horas. Luego de la cardioversión farmacológica se pudo observar en el electrocardiograma (ECG), en precordiales derechas, la presencia de una elevación del segmento ST tipo Brugada (Figura 2). Horas después se realizó un ECG de control que mostró la ausencia de dicho patrón electrocardiográfico con un intervalo PR en el límite superior normal y persistencia sólo de un ligero supradesnivel del segmento ST en la derivación precordial V2.

Un ecocardiograma de control mostró un leve prolapso de la valva anterior de la mitral sin regurgitación mitral, aurícula izquierda de tamaño conservado (31 mm), ausencia de formanen oval permeable, ventrículo izquierdo de tamaño conservado sin hipertrofia miocárdica, con motilidad parietal y función sistólica conservadas.

Las variables bioquímicas analizadas estaban en límites normales. No presentó ningún episodio sincopal. Durante su internación se realizó un test farmacológico con ajmalina endovenosa (1 mg/kg: 60 mg) que evidenció elevación del segmento ST tipo Brugada en las derivaciones precordiales V1-V2 (Figura 3).

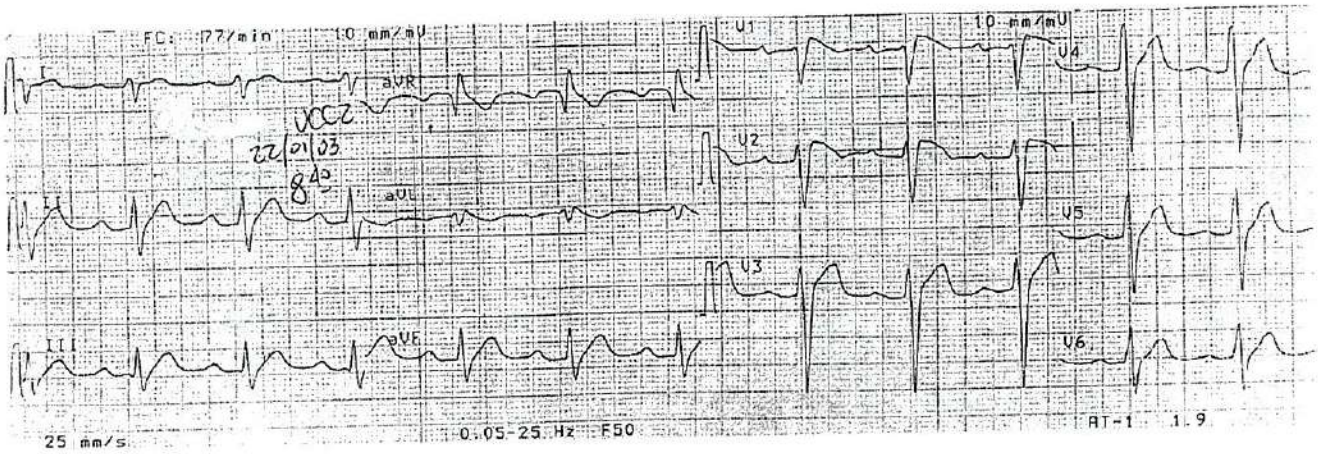


Figura 2. ECG realizado luego de la cardioversión farmacológica con propafenona oral. Se observa ritmo sinusal con intervalo PR prolongado y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales V1-V3 tipo Brugada.

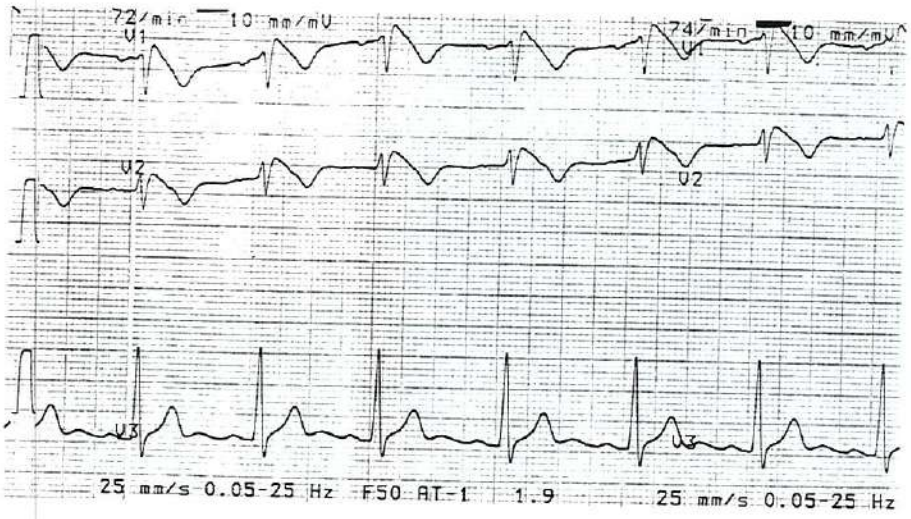


Figura 3. Test de ajmalina endovenosa (1 mg/kg: 60 mgrs). Se observa una elevación del segmento ST tipo Brugada en las derivaciones precordiales derechas.

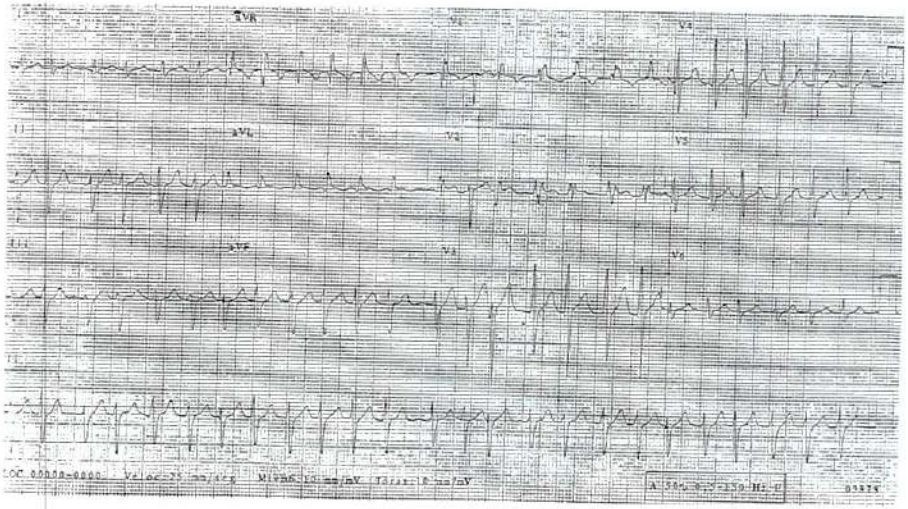


Figura 4. ECG de ingreso: Fibrilación auricular de elevada respuesta de frecuencia ventricular (160 lpm), eje eléctrico desviado hacia la izquierda y trastorno de conducción en la rama derecha.

Debido a la recurrencia de los paroxismos de fibrilación auricular, refractarios al tratamiento farmacológico (propafenona, amiodarona y luego quinidina), se realizó un estudio electrofisiológico endocavitario en el Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi dependiente de la Università degli Studi dell'Insubria (Varese, Italia), a cargo del profesor Salerno-Uriarte. Durante el mismo se indujo, de manera reproducible, una taquicardia reentrante nodal auriculoventricular (TRNAV) típica ("lenta-rápida") que degeneraba en fibrilación auricular sintomática y fue reconocida por el paciente como idéntica al cuadro clínico que motivó su internación. Se procedió a la ablación de la vía nodal "lenta" con éxito, no logrando inducir nuevamente la arritmia descripta. Luego se realizaron diversos protocolos de inducción de fibrilación auricular, sin lograr desencadenar la arritmia.

Por otra parte, se efectuó un análisis genético en el Masonic Medical Research Laboratory (Utica, NY, USA), a cargo del profesor Charles Antzelevitch, que fue negativo para mutaciones SCN5A (muestra MMRL0139 con resultado negativo tipo #4, familia con una mutación no identificada previamente), indicando además que el H558R es un polimorfismo común que modula pero que no causaría el síndrome.

En la actualidad, desde la realización del procedimiento de ablación transcatéter, el paciente no recibe tratamiento antiarrítmico y ha presentado un único episodio de palpitaciones, de minutos de duración, que cedió espontáneamente.

CASO CLINICO 2

Varón de 25 años de edad, sin factores de riesgo cardiovascular ni cardiopatía estructural conocida, que consultó por palpitaciones rápidas, irregulares, de aparición súbita durante el reposo nocturno, acompañadas por mareos, visión borrosa y náuseas. El cuadro motivó internación, constatándose, en el ECG, una fibrilación auricular de reciente comienzo de elevada respuesta ventricular (160 lpm), con eje eléctrico desviado hacia la izquierda y trastorno de conducción en la rama derecha (Figura 4). Se suministraron 600 mg de

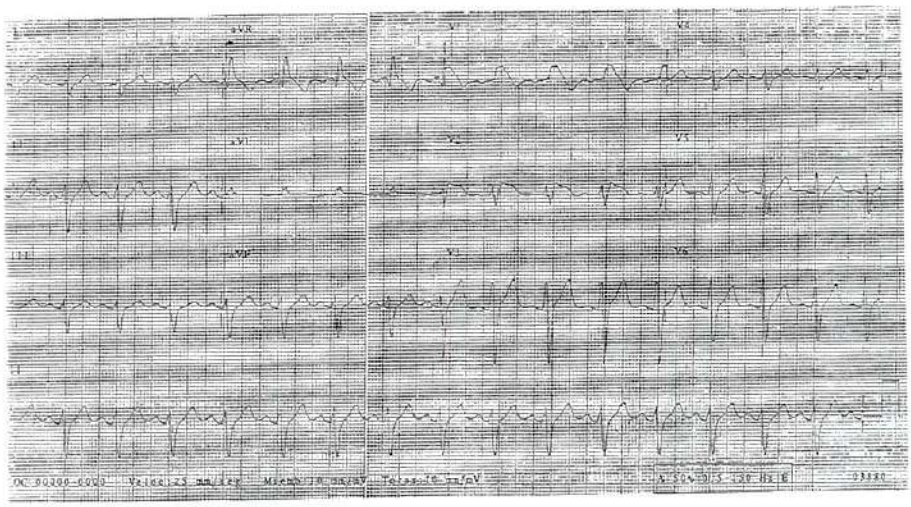


Figura 5. ECG realizado inmediatamente después de la cardioversión farmacológica con propafenona oral: ritmo sinusal, FC: 96 lpm, intervalo PR: 180 mseg, eje eléctrico hacia la izquierda y elevación del segmento ST en precordiales derechas V1-V2 con patrón tipo Brugada.

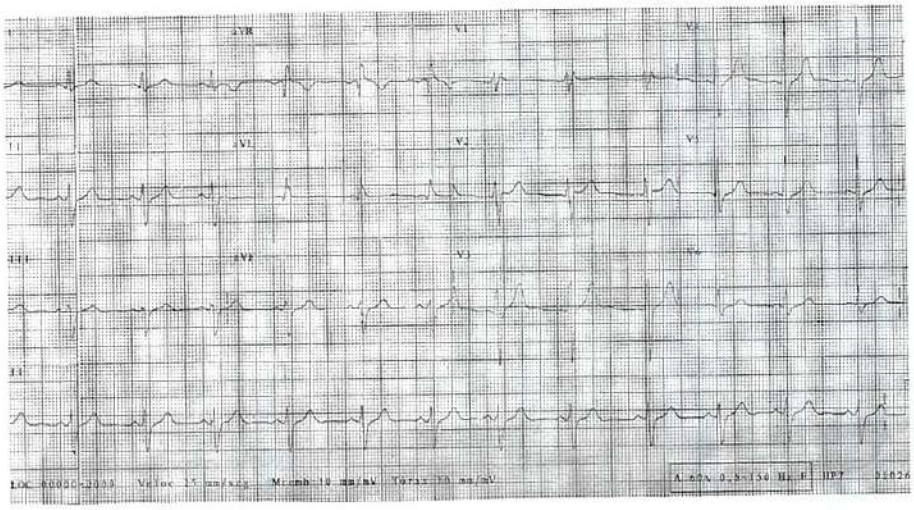


Figura 6. ECG realizado 24 horas después de la cardioversión farmacológica. Se observa ritmo sinusal con normalización del segmento ST, eje eléctrico desviado hacia la izquierda y trastorno incompleto de conducción en la rama derecha.

propafenona vía oral, revirtiendo en horas la arritmia a ritmo sinusal.

El ECG realizado inmediatamente después de la cardioversión farmacológica mostró la presencia, en precordiales derechas, de una elevación del segmento ST tipo Brugada (Figura 5). El ECG de control (Figura 6), realizado a las 24 horas, mostró la normalización del segmento ST, con persistencia del bloqueo incompleto de rama derecha y el eje eléctrico desviado a la izquierda. El ecocardiograma Doppler descartó la presencia de cardiopatía estructural. El Holter de 24 horas de 3 canales mostró ausencia de arritmias supraventriculares y ventriculares.

En la actualidad el paciente se encuentra asintomático, sin tratamiento antiarrítmico. Muestras de sangre del paciente y de sus familiares fueron enviadas al Masonic Medical Research Laboratory (Utica, NY, USA) para su análisis genético. Fueron negativas para mutaciones SCN5A.

DISCUSION

Se estima que aproximadamente el 20% de los pacientes con síndrome de Brugada desarrollan arritmias supraventriculares.[4] La fibrilación auricular se presenta en el 10-20% de los casos. Su incidencia en pacientes con este síndrome es más elevada que en el resto de la población, lo cual podría deberse a una mayor vulnerabilidad auricular. En este síndrome se ha reportado una prolongación del tiempo de recuperación del nódulo sinusal y del tiempo de conducción sinoauricular[5] así como un enlentecimiento de la conducción auricular[6]. Un estudio reciente reportó, además, una correlación positiva entre inducibilidad ventricular e historia de arritmias auriculares[7].

Por otra parte, en aquellos pacientes con indicación de implante de un cardiodesfibrilador automático implantable (CDI), la incidencia de arritmias auriculares fue del 27% en comparación con el 13% de los pacientes sin indicación de CDI ($p < 0,05$), lo que sugeriría mayor compromiso de la enfermedad en pacientes con síndrome de Brugada y arritmias auriculares espontáneas. Además, se producen choques inapropiados debidos a episodios de taquiarritmias auriculares en el 14% de los casos, lo cual requiere una cuidadosa programación del CDI[6].

En el síndrome de Brugada se reconocen actualmente tres patrones electrocardiográficos de repolarización en las derivaciones precordiales derechas[8,9].

El **patrón ECG tipo 1** (*coved type*), descripto inicialmente, se caracteriza por una elevación del segmento ST en forma de "domo" de 2 mm o más (0,2 mV) seguida de una onda T negativa. Se lo considera diagnóstico.

Las manifestaciones electrocardiográficas de este síndrome pueden ser ocultas, siendo desenmascaradas o moduladas principalmente con fármacos bloqueantes de los canales de sodio, y también por cuadros febriles, agentes vagotónicos[10-13], agonistas alfa adrenérgicos, betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos, combinación de glucosa e insulina, hiperkalemia, hipokalemia, hipercalcemia o toxicidad por alcohol o cocaína, entre otros. Estos agentes pueden, a su vez, inducir formas adquiridas del síndrome.

Generalmente el test farmacológico no se realiza en pacientes asintomáticos que presenten espontáneamente el patrón ECG tipo 1 debido a que el valor diagnóstico adicional que aporta es limitado, el valor pronóstico agregado no es claro, y la prueba no se encuentra libre del riesgo de provocar eventos arrítmicos.

Es sumamente importante identificar los factores o situaciones responsables de anomalías electrocardiográficas o cuadros sincopales que pueden simular un síndrome de Brugada, tales como la repolarización precoz, el bloqueo atípico de rama derecha, la hipertrofia ventricular izquierda, la pericarditis aguda, el tromboembolismo pulmonar, la isquemia aguda de miocardio o infarto, la angina de Prinzmetal[14], el aneurisma disecante de aorta[15], las anomalías del sistema nervioso central y autonómo[16,17], el déficit de tiamina[18], la distrofia muscular de Duchenne[19], la hiperpotasemia[20,21], la hipercalcemia[22,23], la displasia arritmogénica del ventrículo derecho[24,25], la hipotermia[26,27], la compresión mecánica del tracto de salida del ventrículo derecho (por tumor medidastinal[28] o hemopericardio[29]), entre otras. Por lo demás se puede observar transitoriamente un patrón ECG tipo Brugada por sólo unas horas después de la cardioversión eléctrica, no conociéndose actualmente si estos pacientes son portadores genéticos de este síndrome[30-32]. Todavía no se sabe si existiría una predisposición genética subyacente a distintas drogas (antiarrítmicas, antianginosas, psicotópicas, cocaína, alcohol) que provoque un patrón de elevación del segmento ST tipo Brugada.

El **patrón ECG tipo 2** (*saddleback type*) se caracteriza por una elevación del segmento ST de 2 mm o más, con morfología en "silla de montar", y en el **patrón ECG tipo 3** existe una elevación del segmento ST tipo "domo" o "silla de montar" menor de 1 mm.

Se considera diagnóstico de síndrome de Brugada a la presencia de un patrón tipo 1 en más de una derivación precordial derecha (V1-V3), en presencia o ausencia de un fármaco bloqueante de los canales de sodio, asociado con uno o más de los siguientes criterios clínicos: fibrilación ventricular documentada, taquicardia ventricular polimórfica, historia familiar de muerte súbita cardíaca en menores de 45 años, presencia de otros familiares con patrón *coved* tipo 1, taquicardias ventriculares inducibles con la estimulación ventricular programada, síncope o respiración agónica nocturna. Los patrones ECG tipo 2 y 3 no son diagnósticos de síndrome de Brugada.

Estos tres patrones electrocardiográficos pueden ser observados de manera espontánea o después de la administración de drogas específicas. El diagnóstico de síndrome de Brugada también es considerado positivo cuando un patrón tipo 2 o tipo 3 se presenta en condiciones basales en más de una derivación precordial derecha y se convierte en un patrón tipo 1 después de la administración de un agente bloqueante de los canales de sodio (la elevación del segmento ST debe ser de 2 mm o mayor). Además deben estar presentes uno o más de los criterios clínicos descriptos anteriormente. A su vez, la conversión mediante fármacos de un patrón tipo 3 o 2 se considera inconclusa para el diagnóstico de este síndrome. En algunos pacientes se ha descripto que el posicionamiento de las derivaciones precordiales derechas en una ubicación superior (hasta el segundo espacio intercostal) podría incrementar la sensibilidad del ECG para detectar el fenotipo de Brugada, tanto en presencia como en ausencia de pruebas farmacológicas[33,34].

En algunos pacientes se observó ligera prolongación del intervalo QT[35,36], preferentemente en las derivaciones precordiales derechas. Por otra parte, se encontraron prolongaciones de la duración de la onda P y del intervalo PR[37], especialmente en pacientes con mutaciones del SCN5A.

La transmisión de este síndrome es autosómica dominante. El único gen ligado con el síndrome de Brugada es el SCN5A, ubicado en el cromosoma 3, gen que codifica para la subunidad alfa del canal de sodio cardíaco[38], con más de 80 mutaciones descriptas[39-41].

En los pacientes con síndrome de Brugada, los episodios de fibrilación ventricular y muerte súbita se producen generalmente durante el reposo nocturno, lo cual puede estar vinculado con variaciones circadianas del tono autonómico, con alteraciones hormonales o con otros factores metabólicos. La bradicardia resultante de una alteración autonómica podría contribuir en el desencadenamiento de la arritmia[42,43].

Un meticuloso diagnóstico diferencial es muy importante, porque la elevación del segmento ST se puede presentar en numerosas condiciones fisiopatológicas.

El test farmacológico se realiza con fármacos bloqueantes de los canales de sodio, como flecainida, ajmalina, procainamida, disopiramida, propafenona y pilsicainida, y debe darse por terminado cuando aparece un patrón diagnóstico tipo 1, cuando el segmento

ST en el patrón tipo 2 sea de 2 mm o mayor, ante la presencia de extrasístoles ventriculares u otras arritmias, y con un ensanchamiento del QRS ≥ 130% del basal. La administración endovenosa lenta de los fármacos bloqueantes de los canales de sodio siempre debe ser realizada con extrema cautela, con monitoreo permanente y en el ámbito de un escenario equipado para la resucitación cardíaca.

Los pacientes sintomáticos, con un patrón ECG tipo 1 de Brugada, espontáneo o luego de la administración de agentes bloqueantes de los canales de sodio, y que han presentado un episodio de muerte súbita cardíaca abortada, deben recibir el implante de un CDI sin necesidad de realizar un estudio electrofisiológico endocavitario. También los pacientes con patrón ECG tipo 1 que presentan síncope, mareos, o respiración agónica nocturna, deben recibir un CDI luego de haber descartado causas extracardíacas que podrían provocar tal sintomatología.

Recientemente se han publicado los datos de la Segunda Conferencia de Consenso de Brugada[44], que señala que, en los pacientes sintomáticos, el estudio electrofisiológico sólo es recomendado para la evaluación de arritmias supraventriculares.

Los pacientes asintomáticos que presentan un patrón ECG tipo 1 espontáneo o luego de la administración de agentes bloqueantes de los canales de sodio, tienen indicación de un estudio electrofisiológico en caso de presentar historia familiar de muerte súbita cardíaca con sospecha de síndrome de Brugada.

La evaluación electrofisiológica se justifica cuando el patrón ECG tipo 1 aparece en forma espontánea con historia familiar negativa para muerte súbita cardíaca. En caso de inducir arritmias ventriculares, el paciente debería recibir un CDI.

La Segunda Conferencia de Consenso de Brugada señala que los sujetos asintomáticos, sin historia familiar de muerte súbita cardíaca, y que presentan un patrón ECG tipo 1 sólo luego de la administración de agentes bloqueantes de los canales de sodio, deben ser controlados periódicamente (*closely follow-up*)[44].

No obstante aún existe, en la actualidad, controversia acerca de si los sujetos asintomáticos con patrón electrocardiográfico tipo Brugada deberían ser sometidos o no a un estudio electrofisiológico[45].

Diversos fármacos antiarrítmicos, como la amiodarona y los betabloqueantes, resultan ineficaces en el síndrome de Brugada.[46] Las drogas antiarrítmicas clase IC (por ejemplo, la flecainida y la propafenona) y algunos fármacos clase IA (como la procainamida) están contraindicados. Sin embargo, otros fármacos clase IA, como la quinidina y el tedisamil, pueden tener acción terapéutica debido a sus propiedades bloqueantes de la corriente I_{to}. La presencia de una importante corriente transitoria de salida, I_{to}, en el ventrículo derecho es el mecanismo subyacente de los pacientes con síndrome de Brugada, de manera que cualquier agente que inhiba dicha corriente podría ser protector. Los bloqueantes cardioselectivos e I_{to} específicos aún no se encuentran disponibles. El único fármaco desponible, con significativas propiedades bloqueantes de la corriente I_{to} es la quinidina, que podría ser de utilidad en este síndrome.[47] Diversos estudios han demostrado la efectividad de la quinidina para restaurar el domo del potencial de acción epicárdico y normalizar el segmento ST, prevenir la reentrada en fase 2 y la taquicardia ventricular polimórfica en modelos experimentales del síndrome[48], y normalizar la elevación del segmento ST[49-51].

Los agentes que favorecen la corriente de calcio tipo L, como el isoproterenol, también podrían ser efectivos. Ambos tipos de agentes (los bloqueantes de la corriente I_{to} y los que favorecen la corriente I_{Ca}) han mostrado efectividad en la normalización de la elevación del segmento ST y en el control de las tormentas eléctricas, especialmente en niños[52,53]. Algunos estudios[54] demostraron la utilidad de la quinidina, pero su eficacia a largo plazo en la prevención de la muerte súbita aún no ha sido demostrada.

El cilostazol[55], un inhibidor de la fosfodiesterasa III, normaliza el segmento ST a través del aumento de la corriente de Ca^{++} y la reducción de la corriente I_{to} secundaria al incremento de la frecuencia cardíaca. Por su parte, el tedisamil[56], un agente antiarrítmico experimental, con potente acción bloqueante de la corriente I_{to}, podría constituir una opción terapéutica a la quinidina debido a que no posee las acciones bloqueantes de las corrientes de ingreso que posee esta última.

En la actualidad el arsenal terapéutico para el tratamiento de esta patología es escaso, por lo cual sería de capital importancia el desarrollo de un agente antiarrítmico cardioselectivo, bloqueante de los canales I_{to}, para el tratamiento de estos pacientes. Se necesitan ensayos clínicos para establecer la efectividad de distintas drogas así como el posible papel de la estimulación cardíaca en algunas variantes de la enfermedad[57-62].

Algunos reportes han mostrado elevaciones del segmento ST, en las derivaciones precordiales derechas, similares a las observadas en los pacientes con síndrome de Brugada, inducidas por fármacos antiarrítmicos clase IC, como flecainida y pilsicainida[63], lo cual pone en evidencia que los bloqueantes de los canales de sodio provocan una elevación del segmento ST similar a la observada en el síndrome de Brugada, incluso en pacientes sin historia de síncope o fibrilación ventricular. Por otra parte, los fármacos antiarrítmicos tipo IA (quinidina, procainamida) no producen dichos cambios electrocardiográficos característicos del síndrome de Brugada, que sí pueden provocarlos los agentes antiarrítmicos tipo IC (propafenona y flecainida) en pacientes con fibrilación auricular.

Beldner[64] reportó una incidencia del 2,3% de cambios electrocardiográficos característicos de Brugada

luego de la administración de fármacos antiarrítmicos clase IC para el tratamiento de episodios de fibrilación auricular, sin que se informara la presencia de arritmias ventriculares en el seguimiento. Esteban[65] reportó recientemente el caso de un paciente con un patrón electrocardiográfico de Brugada luego de un episodio de fibrilación auricular tratado con propafenona, similar a los casos descriptos en este artículo.

Los sitios más comunes de latidos ectópicos auriculares que gatillan episodios de fibrilación auricular se encuentran en el interior o alrededor de las venas pulmonares. No obstante, se ha observado que la taquicardia reentrante nodal auriculoventricular (TRNAV) también puede causar o coexistir con la fibrilación auricular, como en el caso descripto de nuestro primer paciente.

Sauer[66] ha demostrado recientemente que la TRNAV, más frecuente en jóvenes, es un disparador no común (4,3%) de episodios de fibrilación auricular. En aquellos pacientes con TRNAV que degeneran en episodios de fibrilación auricular, la ablación de la vía lenta nodal sin aislamiento de las venas pulmonares se asoció con mejores resultados comparada con otros disparadores de fibrilación auricular.

La Segunda Conferencia de Consenso[44] aportó datos valiosos sobre la estratificación del riesgo y el tratamiento de los pacientes con esta patología. En el algoritmo de tratamiento propuesto para los pacientes asintomáticos, sin historia familiar de muerte súbita, en quienes el patrón electrocardiográfico se identifica sólo luego de la administración de fármacos antiarrítmicos clase I bloqueantes de los canales de sodio (evitar su empleo), el pronóstico es bueno, y no requieren la realización de un estudio electrofisiológico para estratificar su riesgo, pero sí un control periódico frecuente (*closely follow-up*), como sucede con los dos casos clínicos reportados en este artículo, por la ausencia de antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca y personales de episodios sincopales, con la firme recomendación de evitar el uso de fármacos antiarrítmicos clase 1, bloqueantes de los canales de sodio, tipo propafenona, por sus efectos proarritmógenos al desenmascarar un patrón electrocardiográfico tipo Brugada.

CONCLUSIONES

Este reporte sería el primero de la literatura de dos casos clínicos en sujetos sin antecedentes personales de eventos sincopales ni familiares de muerte súbita cardíaca, con un patrón electrocardiográfico tipo Brugada que se torna evidente después de la administración de un fármaco bloqueante de los canales de sodio. A uno de ellos se le realizó un procedimiento de ablación transcatéter, y a ambos un estudio genético. Los dos mantienen controles periódicos frecuentes, como lo señala la Segunda Conferencia de Consenso de Brugada para los casos que presentan manifestaciones clínicas de la enfermedad.

La prueba genética para el síndrome de Brugada se encuentra comúnmente limitada al *screening* del gen SCN5A, responsable del canal de sodio cardíaco. Un defecto de este gen es responsable de aproximadamente el 20% de los casos de síndrome de Brugada y se transmite con un patrón autosómico dominante. El estudio genético de ambos pacientes fue negativo para las mutaciones SXN5A, demostrando que el H558R es un polimorfismo común, que se cree que modula pero que no causa el síndrome. El resultado indicaría que el defecto genético responsable aún es desconocido, sin que ello implique que el paciente no posee esta patología.

Una variante normal implica que el sujeto es un *carrier* de la variante genética (polimorfismo) que se encuentra presente en la población general y no causaría la enfermedad[67]. Es probable que este polimorfismo, en combinación con otras variantes genéticas, drogas o patologías, pueda predisponer el desarrollo de la enfermedad.

En la actualidad, el conocimiento de una mutación específica no provee una guía para formular un diagnóstico o determinar un pronóstico. Sin embargo, en estos pacientes se recomienda realizar el estudio genético para sustentar un diagnóstico clínico, para la detección temprana de familiares con riesgo potencial, y para poder avanzar en la investigación y el conocimiento de la correlación genotipo-fenotipo de este síndrome.

SUMMARY

ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES CONSISTENT WITH BRUGADA SYNDROME INDUCED WITH PROPAFENONE IN PATIENTS TREATED FOR PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

The Brugada Syndrome was introduced as a clinical entity in 1992, and is characterized by a distinct ST-segment elevation in the right precordial ECG leads. The syndrome is associated with a high risk for sudden cardiac death in young and healthy adults with structurally normal hearts. The ECG manifestations may be dynamic or concealed and could be unmasked by sodium channel blockers (propafenone) and other drugs and conditions. The present article reports two asymptomatic patients displaying a type 1 Brugada ECG after sodium channel blockade (propafenone) for paroxysmal atrial fibrillation. Considering the Report of The Second Consensus Conference of Brugada Syndrome, asymptomatic patients who have no family history and who develop a type 1 ECG only after sodium channel blockade, should be closely followed up.

Key words: *Brugada Syndrome. Paroxysmal atrial fibrillation. Propafenone. Sudden cardiac death. Transcatheter ablation. Genetic screening.*

Agradecimientos

Al profesor Dr. Charles Antzelevitch, y a los Dres. Guido Pollevick y Alejandra Guerchicoff (Masonic Medical Research Laboratory, Utica, NY, USA) por haber realizado el estudio genético sin costo alguno para los pacientes y sus familiares.

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 Cardiol 1992; 20: 1391-1396.
2. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S y col: Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. Circulation 1997; 96: 2595-2600.
3. Brugada P, Brugada R, Antzelevitch C y col: The Brugada syndrome. *En*: Gussak I, Antzelevitch C (eds): Cardiac repolarization. Bridging basic and clinical science. Totowa (NJ), Humana Press 2003; pp 427-446.
4. Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S y col: Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1437-1444.
5. Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S y col: Sinus node function in patients with Brugada-type ECG. Circ J 2004; 68: 473-476.
6. Takehara N, Makita N, Kawabe J y col: A cardiac sodium channel mutation identified in Brugada syndrome associated with atrial standstill. J Intern Med 2004; 255: 137-142.
7. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S y col: Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. Eur Heart J 2004; 25: 879-884.
8. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M y col, for the Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. Eur Heart J 2002; 23: 1648-1654.
9. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M y col, for the Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology: Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. Circulation 2002; 106: 2514-2519.
10. Brugada P, Brugada J, Brugada R: Arrhythmia induction by antiarrhythmic drugs. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23: 291-292.
11. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C y col: Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. Circulation 2000; 101: 510-515.
12. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S y col: Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1061-1070.
13. Antzelevitch C, Brugada R: Fever and Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 1537-1539.
14. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ: ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 349: 2128-2135.
15. Myers GB: Other QRS-T patterns that may be mistaken for myocardial infarction; IV. Alterations in blood potassium; myocardial ischemia; subepicardial myocarditis; distortion associated with arrhythmias. Circulation 1950; 2: 75-93.
16. Abbott JA, Cheitlin MD: The nonspecific camel-hump sign. J Am Med Acad 1976; 235: 413-414.
17. Hersch C. Electrocardiographic changes in head injuries. Circulation 1961; 23: 853-860.
18. Read DH, Harrington DD: Experimentally induced thiamine deficiency in beagle dogs: clinical observations. Am J Vet Res 1981; 42: 984-991.
19. Perloff JK, Henze E, Schelbert HR: Alterations in regional myocardial metabolism, perfusion, and wall motion in Duchenne muscular dystrophy studied by radionuclide imaging. Circulation 1984; 69: 33- 42.
20. Merrill JP, Levine HD, Somerville W y col: Clinical recognition and treatment of acute potassium intoxication. Ann Intern Med 1950; 33: 797-830.
21. Ortega-Carnicer J, Benezet J, Ruiz-Lorenzo F y col: Transient Brugada-type electrocardiographic abnormalities in renal failure reversed by dialysis. Resuscitation 2002; 55: 215-219.
22. Douglas PS, Carmichael KA, Palevsky PM: Extreme hypercalcemia and electrocardiographic changes. Am J Cardiol 1984; 54: 674-675.
23. Sridharan MR, Horan LG: Electrocardiographic J wave of hypercalcemia. Am J Cardiol 1984; 54: 672-673.
24. Corrado D, Nava A, Buja G y col: Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 443-448.
25. Corrado D, Basso C, Buja G y col: Right bundle branch block, right precordial ST-segment elevation, and sudden death in young people. Circulation 2001; 103: 710-717.
26. Osborn JJ: Experimental hypothermia; respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. Am J Physiol 1953; 175: 389-398.
27. Noda T, Shimizu W, Tanaka K y col: Prominent J wave and ST segment elevation: serial electrocardiographic changes in accidental hypothermia. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 223.
28. Tarin N, Farre J, Rubio JM y col: Brugada-like electrocardiographic pattern in a patient with a mediastinal tumor. Pacing Clin Electrophysiol 1999; 22: 1264-1266.
29. Tomcsanyi J, Simor T, Papp L: Images in cardiology. Haemopericardium and Brugada-like ECG pattern in rheumatoid arthritis. Heart 2002; 87: 234.
30. Kok L, Mitchell M, Haines D y col: Transient ST elevation after transthoracic cardioversion in patients with hemodynamically unstable ventricular tachyarrhythmia. Am J Cardiol 2000; 85: 878-881.
31. Gurevitz O, Glikson M: Cardiac resynchronization therapy: a new frontier in the management of heart failure. Isr Med Assoc J 2003; 5: 571-575.
32. Gurevitz O, Lipchenca I, Yaacoby E y col: ST-segment deviation following implantable cardioverter defibrillator shocks: incidence, timing, and clinical significance. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 1429-1432.
33. Shimizu W, Matsuo K, Takagi M y col: 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: 396-404.
34. Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B y col: 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: 2290-2296.
35. Bezzina C, Veldkamp M, van Den Berg M y col: A single Na(_) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. Circ Res 1999; 85: 1206-1213.
36. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M y col: Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: a prospective evaluation of 52 families. Circulation 2000; 102: 2509-2515.
37. Smits JP, Eckardt L, Probst V y col: Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. J Am Coll Cardiol 2002: 40: 350-356.
38. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D y col: Genetic basis and mo-

lecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. Nature 1998; 392: 293-296.
39. Antzelevitch C: The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12: 268-272.
40. Balser JR: The cardiac sodium channel: gating function and molecular pharmacology. J Mol Cell Cardiol 2001; 33: 599-613.
41. Tan HL, Bezzina CR, Smits JP y col: Genetic control of sodium channel function. Cardiovasc Res 2003; 57: 961-973.
42. Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M y col: Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. Circulation 1997; 95: 2277-2285.
43. Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T y col: Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 667-673.
44. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M y col: Brugada syndrome. Report of the Second Consensus Conference. Circulation 2005; 111: 659-670.
45. Brugada P, Brugada R, Brugada J y col: Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing?. Circulation 2005; 112: 279-292.
46. Brugada J, Brugada R, Brugada P: Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. Circulation 1998; 97: 457-460.
47. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J y col: Clinical approaches to tachyarrhythmias. The Brugada Syndrome. Armonk (NY), Futura Publishing Co 1999.
48. Litovsky SH, Antzelevitch C: Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and isoproterenol. A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium. Circ Res 1990; 67: 615-627.
49. Belhassen B, Viskin S, Antzelevitch C: The Brugada syndrome: is an implantable cardioverter defibrillator the only therapeutic option? Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 1634-1640.
50. Alings M, Dekker L, Sadee A y col: Quinidine induced electrocardiographic normalization in two patients with Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 2001; 24: 1420-1422.
51. Hermida J, Denjoy I, Clerc J y col: Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1853-1860.
52. Suzuki H, Torigoe K, Numata O y col: Infant case with a malignant form of Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 2000; 11: 1277-1280.
53. Tanaka H, Kinoshita O, Uchikawa S y col: Successful prevention of recurrent ventricular fibrillation by intravenous isoproterenol in a patient with Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 2001; 24: 1293-1294.
54. Belhassen B, Viskin S, Fish R y col: 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: 1301-1312.
55. Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T y col: Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13: 698-701.
56. Antzelevitch C: The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12: 268-272.
57. Krishnan S, Josephson M: ST segment elevation induced by class IC antiarrhythmic agents: underlying electrophysiologic mechanisms and insights into drug-induced proarrhythmia. J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9: 1167-1172.
58. Gasparini M, Priori SG, Mantica M y col: Flecainide test in Brugada syndrome: a reproducible but risky tool. Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26: 338-341.
59. Matana A, Goldner V, Stanic K y col: Unmasking effect of propafenone on the concealed form of the Brugada phenomenon. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23: 416-418.
60. Rolf S, Bruns H, Wichter T y col: The ajmaline challenge in Brugada syndrome: diagnostic impact, safety, and recommended protocol. Eur Heart J 2003; 24: 1104-1112.
61. Littmann L, Monroe MH, Svenson RH: Brugada-type electrocardiographic pattern induced by cocaine. Mayo Clin Proc 2000; 75: 845-849.
62. Belhassen B, Viskin S, Fish R y col: 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: 1301-1312.
63. Fujiki A, Usui M, Nagasawa H y col: J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10: 214-218.
64. Beldner S, Lin D, Marchlinski F: Flecainide and propafenone induced ST-segment elevation in patients with atrial fibrillation: clue to specificity of Brugada-type electrocardiographic changes. Am J Cardiol 2004; 94: 1184-1185.
65. Esteban E, Hervás M, Dallí E y col: Patrón electrocardiográfico de Brugada descubierto tras episodio de fibrilación auricular tratado con propafenona. Rev Latido 2006; 11: 32-34.
66. Sauer WH, Alonso C, Zado E y col: Atrioventricular nodal re-entrant tachycardia in patients referred for atrial fibrillation ablation: response to ablation that incorporates slow-pathway modification. Circulation 2006; 114: 191-195.
67. Lanzotti M, Diangelo S, Citta N y col: Electrocardiographic changes consistent with Brugada Syndrome induced with propafenone in patients treated for paroxysmal atrial fibrillation. P02548. Eur Heart J 2007; 28 (Suppl): 403 (abstract).

Escribir simplemente es tan difícil como escribir bien.

SOMERSET MAUGHAM

Seudoaneurisma como complicación tardía de cirugía de Blalock-Taussig

ALBERTO ROBREDO

La cirugía de Blalock-Taussig modificada con tubo de politetrafluoroetileno expandido es un procedimiento paliativo utilizado en diversas cardiopatías congénitas cianóticas. La formación de un seudoaneurisma es una complicación tardía, poco frecuente pero bien conocida. Presentamos un paciente de 16 meses de vida que ingresó en colapso cardiovascular severo, secundario a un seudoaneurisma relacionado con una cirugía de Blalock-Taussig realizada en etapa neonatal. La sospecha clínica, la radiografía de tórax y el ecocardiograma Doppler permitieron un diagnóstico exacto. El cateterismo cardíaco con angiografía selectiva mostró la anatomía vascular en detalle. Se realizó cirugía de urgencia por toracotomía izquierda. En el seguimiento a un año y medio la evolución ha sido favorable.

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 70-72

Palabras claves: Cardiopatías congénitas cianóticas. Cirugía de Blalock Taussig. Seudoaneurisma.

La cirugía de Blalock-Taussig modificada con tubo de politetrafluoroetileno expandido (gore-tex) es un procedimiento paliativo utilizado en múltiples cardiopatías congénitas que tienen en común el bajo flujo pulmonar (atresia pulmonar, atresia tricuspídea y otras).

Las complicaciones de este procedimiento son poco conocidas y las descompensaciones que se producen en los pacientes son atribuidas, en general, a otras enfermedades: infecciones pulmonares, intercurrencias digestivas o generales (sepsis).

Las complicaciones pueden ser precoces o tardías. Entre las precoces se pueden señalar la estenosis y oclusión del tubo, el daño de los nervios al tiempo de la cirugía y el hiperflujo pulmonar. Las complicaciones tardías incluyen: inadecuado flujo pulmonar por crecimiento del niño, formación de seroma y seudoaneurisma peri tubo de gore-tex.

Los síntomas pueden ser agudos, con gran descompensación hemodinámica por hemoptisis masiva y muerte por ruptura del seudoaneurisma en pulmón, o incremento abrupto de la cianosis por compresión del tubo de gore-tex, o bien pueden ser más solapados, como es el caso de la cianosis progresiva, la disfagia o síntomas respiratorios que simulan diferentes enfermedades pulmonares agudas o crónicas.

A los métodos de diagnóstico convencionales (ecocardiograma, radiografía de tórax) se suma, en la actualidad, la tomografía helicoidal de alta resolución.

Presentamos el caso de un niño con diagnóstico de atresia pulmonar con comunicación interventricular a quien se le realizó, a los tres días de vida, cirugía de Blalock-Taussig modificada previa a su ingreso a nuestro Servicio.

En el postoperatorio inmediato presentó insuficiencia cardíaca, por lo cual se efectuó cateterismo cardíaco que mostró un adecuado funcionamiento del *shunt* sistémico pulmonar y la presencia de una colateral aortopulmonar izquierda grande. Se realizó ligadura de la colateral y se observó una franca mejoría en el paciente.

A los 3 meses de edad se efectuó una tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear por sospecha ecocardiográfica de colección líquida en el pulmón izquierdo, cercana a la zona proximal de la anastomosis de Blalock-Taussig. En ambos estudios los resultados fueron negativos.

A los 16 meses de edad, el paciente presentó fallo hemodinámico agudo con cianosis (SO%: 45) y en la radiografía frontal de tórax (Figura 1) se observó una masa paracardíaca izquierda de reciente aparición. El ecocardiograma (Figura 2) mostró, en el corte subcostal, un seudoaneurisma gigante con flujo en su interior relacionado con la cirugía de Blalock-Taussig; también se observó un masivo derrame pleural izquierdo.

Servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital de Niños Jesús de Praga y CORDIS.
Servicio de Hemodinamia, Hospital San Bernardo. Salta.
Dirección postal: España 1067. 4400 Salta. Salta. Argentina.
e-mail: probredo@hotmail.com

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

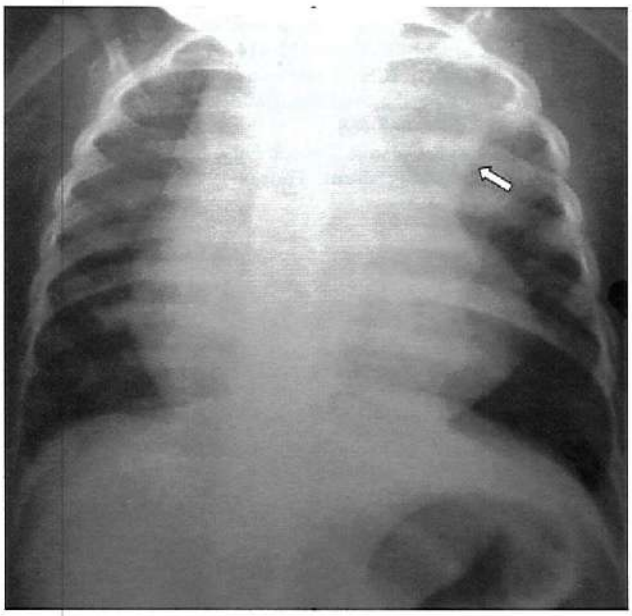


Figura 1. La radiografía de tórax de ingreso no presenta derrame pleural (de aparición posterior). Se observa doble contorno en el borde izquierdo de la silueta cardíaca en la zona del seudoaneurisma (flecha).

El cateterismo cardíaco (Figura 3) confirmó el seudoaneurisma, mostró ausencia de permeabilidad del *shunt* y de la rama pulmonar izquierda y también importantes colaterales aortopulmonares al pulmón derecho, con desconexión de la rama pulmonar izquierda al tronco de la arteria pulmonar.

El paciente fue enviado a cirugía de urgencia. Se encontró seudoaneurisma relacionado con la arteria subclavia, con una gruesa membrana neoformada, y en su interior el tubo de politetrafluoroetileno expandido totalmente libre en la cavidad (imagen que se observa como defecto de relleno en el ecocardiograma y en la angiografía).

El paciente evolucionó con cianosis estable (SO%: 75) y permanece a la espera de cirugía correctora definitiva.

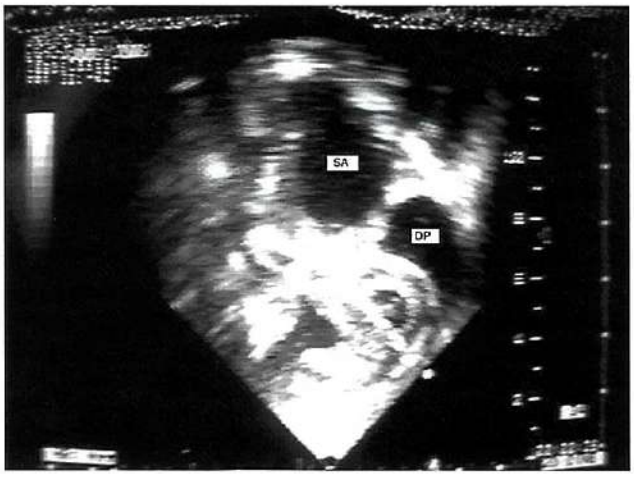


Figura 2. El ecocardiograma Doppler muestra el derrame pleural (DP) y la imagen correspondiente al seudoaneurisma (SA).

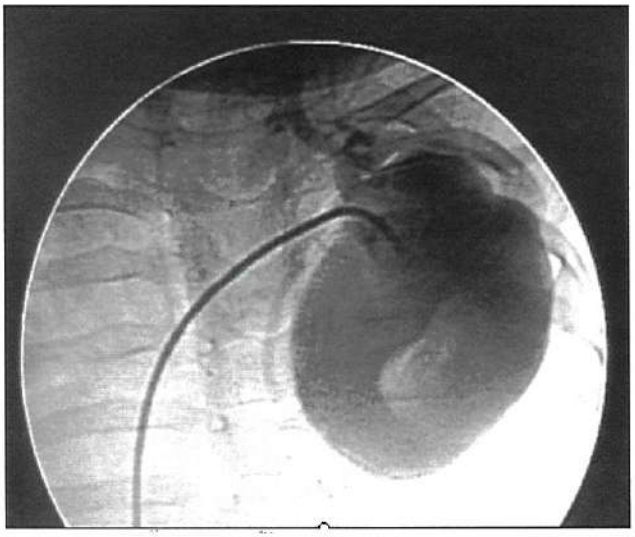


Figura 3. Caterismo cardíaco. El catéter entra por la aorta y luego por la arteria subclavia y la cavidad del seudoaneurisma. Se observa defecto de relleno en su interior, correspondiente al tubo de gore-tex desconectado de la arteria subclavia y la pulmonar (confirmado en la cirugía).

SUMMARY

FALSE ANEURYSM FOLLOWING MODIFIED BLALOCK-TAUSSIG SHUNT

The modified Blalock-Taussig shunt with an expanded polytetrafluorethylene graft is commonly performed as early palliation in cyanotic congenital heart disease. The pseudoaneurysm formation is a rare, but well-known, late complication of the modified Blalock-Taussig shunt. We report a 16-months-old patient with acute cardiovascular collapse secondary to perigraft pseudoaneurysm, 15 months after a modified Blalock-Taussig shunt. The clinical suspicion, chest x-ray film and echocardiography with Doppler-flow allowed the exact and early diagnosis. Cardiac catheterization with cineangiography revealed the anatomy in detail. An emergency operative procedure was recommended through a left thoracotomy, and no recurrence was noted on last follow-up 1.5 years postoperatively.

Key words: *Cyanotic congenital heart disease, Blalock-Taussig shunt, Pseudoaneurysm*

Bibliografía

Ahn SS, Machleder HI, Gupta R y col: Perigraft seroma: clinical, histologic and serologic correlates. Am J Surg 1987; 154: 173-178.

Berger RM, Bol-Raap G, Hop WJ y col: Heparin as a risk factor for perigraft seroma complicating the modified Blalock-Taussig shunt. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116: 286-293.

Blummenberg RM, Gelfand ML: Failure of knitted dacron as an arterial prothesis. Surgery 1977; 81: 493-496.

Bove EL, Kohman L, Sereika S y col: The modified Blalock-Taussig shunt; analysis of adequacy and duration of palliation. Circulation 1987; 76 (Suppl III): 19-21.

Coren ME, Green C, Yates R y col: Complications of modified Blalock-Taussig shunts mimicking pulmonary disease. Arch Dis Child 1998; 79: 361-362.

Matsuyama K, Matsumoto M, Sugita T y col: Slowly developing perigraft seroma after a modified Blalock-Taussig shunt. Pediatr Cardiol 2003; 24: 412-414.

Sethia B, Pollock JCS: False aneurysm formation: a complication following the modified Blalock-Taussig shunt. Ann Thorac Surg 1986; 41: 667-668.

Valliattu J, Jairaj P, Delamie T y col: False aneurysm following modified Blalock-Taussig shunt. Thorax 1994; 49: 383-384.

No existe un arte patriótico, como no existe una ciencia patriótica.

GOETHE

Detección y caracterización de una placa vulnerable con tomografía multicorte de 64 detectores. Análisis submilimétrico

MARIANO C. RUBIO*, CLAUDIO SUELDO PEREYRA†, CARLOS R. RUBIO‡

Los síndromes coronarios agudos son, en la mayoría de los casos, resultado de la complicación de una placa vulnerable preexistente. Por lo tanto es de fundamental importancia reconocer las características morfológicas, histológicas, biológicas y fisiopatológicas de las placas. En base a los avances tecnológicos será factible desarrollar métodos no invasivos para la detección temprana de las mismas. Se presenta el caso clínico de un paciente que consultó espontáneamente y en quien se detectó, mediante tomografía multicorte de 64 detectores, una placa con características de vulnerabilidad. A los pocos días de iniciar un tratamiento preventivo con aspirina y estatinas, el paciente presentó un cuadro clínico compatible con un infarto agudo de miocardio. Se realiza una descripción de la metodología utilizada para el análisis de la placa y las futuras implicancias de la aplicación de esta moderna tecnología para el estudio del árbol arterial coronario.

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 73-78

Palabras clave: Tomografía multicorte. Placa vulnerable. Infarto agudo de miocardio.

En 1958, Mason Sones describió y desarrolló la cinecoronariografía, método para el estudio anatómico de las arterias coronarias.[1,2] En 1968, en la Cleveland Clinic, el doctor René Favaloro desarrolló, con los aportes de esta técnica, la técnica quirúrgica del *bypass* aortocoronario[3], y en 1979 Andreas Gruentzig confirmó el valor de la cinecoronariografía como método revolucionario[4].

Entre al 40% y el 50% de los pacientes que debutan con un infarto agudo de miocardio o muerte súbita no ha sido detectado previamente como portador de enfermedad arterial coronaria, no obstante haber sido evaluados con diversos métodos complementarios de diagnóstico.

Clínica Privada Vélez Sarsfield. Córdoba.

* Médico cardiólogo de los Servicios de Cardiología Intervencionista y de Diagnóstico por Imágenes.

† Médico cardiólogo de los Servicios de Cardiología y de Diagnóstico por Imágenes.

‡ Médico cardiólogo intervencionista CACI-FSCAI. Jefe del Servicio de Cardiología Intervencionista y Diagnóstico por Imágenes (Area Cardiológica).

Dirección postal: Mariano C. Rubio. Clínica Privada Vélez Sarsfield. Av. Fuerza Aérea 2745. 5000 Córdoba. Pcia. de Córdoba. Argentina.

e-mail: imagenes@cpvs.com.ar
mrubio@hemocor.com.ar
crubio@hemocor.com.ar

La versión digitalizada de este trabajo, con imágenes en color, está disponible en www.fac.org.ar

La mayoría de los síndromes coronarios agudos se producen debido a la existencia de una placa vulnerable, en muchos casos no obstructiva, con un importante corazón lipídico rodeado de una fina capa fibrosa con escasa cantidad de células musculares lisas y colágeno tipo 1, junto con el infiltrado de linfocitos y macrófagos. El componente plaquetario sobreagregado y distintos factores humorales favorecen la ruptura o erosión de la placa, con un proceso trombótico sobreimpuesto.[5-7]

Es indispensable, entonces, conocer las características morfológicas, fisiopatológicas y biológicas de las placas vulnerables para poder desarrollar métodos no invasivos e invasivos que faciliten su detección.[8]

Existen distintas definiciones de placa vulnerable. Una de ellas, propuesta por Gali[9], sostiene que una placa vulnerable es una placa intacta con similares características a las que presentan ruptura de placa y se complican con una trombosis sobreimpuesta.

Son numerosos los métodos invasivos, desarrollados o en vías de desarrollo y validación, con potencialidad para el estudio de las características de las placas ateroescleróticas, entre ellos la angioscopia[10], el eco intravascular[11], la palpografía o elastografía[12], la histología virtual[13,14], la tomografía de coherencia óptica[15], la termografía[16], la resonancia nuclear magnética (RMN) intravascular[17], la espectroscopia de rayos cercanos al infrarrojo[18], etcétera.

Existe marcada expectativa en el desarrollo de técnicas no invasivas modernas, como la RMN y la

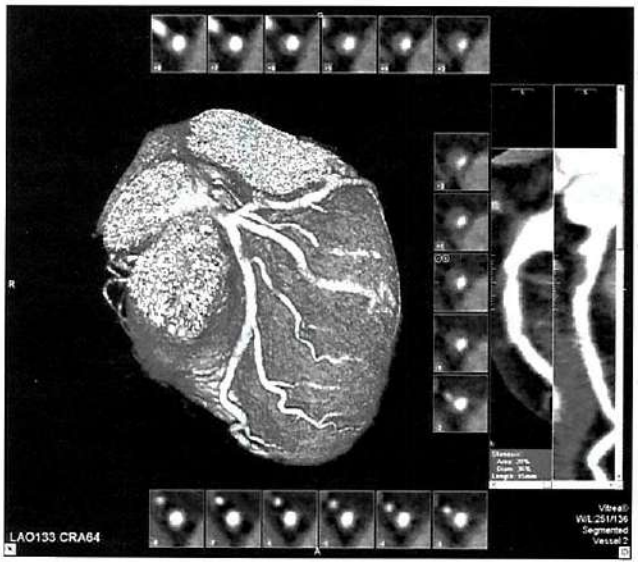


Figura 1. Reconstrucción tridimensional del corazón por TC MC 64, con cortes axiales cada 0,5 mm y reconstrucción multiplanar de la arteria descendente anterior (lateral derecho de la figura).

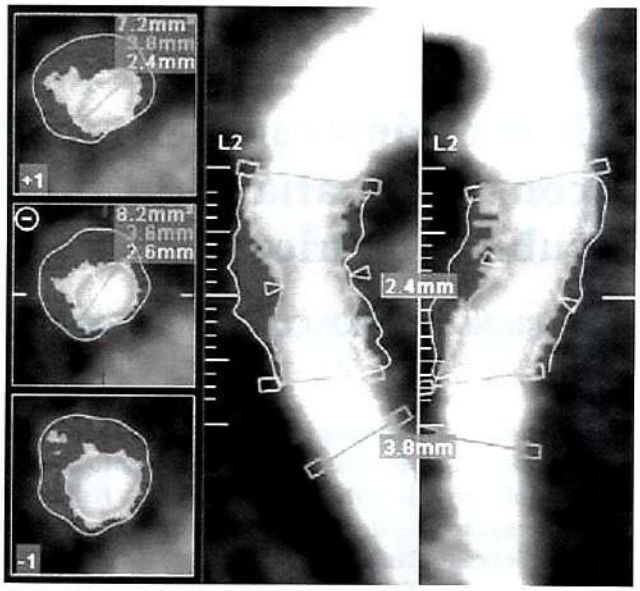


Figura 2. Análisis mediante *sure plaque* del segmento (15 mm) que contiene la placa de ateroma.

tomografía computada multicorte (TC MC), que buscan dar respuesta al análisis de las placas ateroescleróticas coronarias, tratando de individualizar las placas vulnerables prontas a complicarse con ruptura o erosión y trombosis sobreagregada con oclusión total o parcial.[19,20]

Presentamos el caso de un paciente que consultó espontáneamente para la realización de una coronariografía no invasiva por TC MC 64, al que se le identificó una placa con características de placa vulnerable y que, pocos días después de iniciar prevención secundaria con aspirina y estatinas, presentó un cuadro clínico de infarto agudo de miocardio.

CASO CLINICO

Paciente de sexo masculino, 53 años de edad, asintomático, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) recientemente diagnosticada y tratada con enalapril 5 mg/día. Se realizó TC MC 64 por demanda espontánea, utilizándose un tomógrafo Toshiba Aquilion 64, con imágenes de adquisición gatillada por ECG y reconstruidas en forma tridimensional y multiplanar, que visualizó una placa blanda, fibrolipídica, con remodelado positivo en el origen de la arteria descendente anterior, la cual provocaba estenosis leve con obstrucción subtotal en el origen de la primera arteria diagonal, de pequeño tamaño (Figura 1).

El análisis de la placa de ateroma se realizó en el segmento de 15 mm de longitud de la pared arterial que la contenía (Figuras 2 y 3). Se midieron los parámetros que aporta semiautomáticamente el tomógrafo Toshiba Aquilion 64, o sea, cortes axiales al eje longitudinal del vaso de 0,5 mm de espesor, analizándose las características de la placa en cada uno de ellos y en la totalidad del segmento, incluido el análisis de las unidades Hounsfield (UH) y el volumen de placa total y diferenciado.

La diferenciación de placas se realizó sobre la base de considerar **placa 1** (blanda o lipídica) a la que tiene menos de 60 UH; **placa 2** (fibrótica) la que tiene entre 60 y 150 UH; y **placa 3** (hiperdensa y/o calcificada) cuando es mayor de 150 UH.[21-26]

En la Tabla 1 se presentan los hallazgos en el área sana (previa a la lesión) y en el lugar de máxima estenosis, mientras que en la Tabla 2 se muestran los valores correspondientes a todo el segmento.

Análisis de la placa

Del análisis de las Tablas 1 y 2 se desprende que se trata de un vaso de buen calibre, con un área de luz de

TABLA 1

VALORES OBTENIDOS DE LOS CORTES AXIALES (0,5 mm DE ESPESOR) LOCALIZADOS EN AREA SANA (PRELESION) Y DE MAXIMA ESTENOSIS

	Prelesión	*Lesión*
Luz		
Area	14 mm²	7,2 mm²
Diámetro >	4,7 mm²	3,9 mm²
Diámetro >	3,6 mm²	2,3 mm²
Vaso		
Area	25 mm²	30 mm²
Relación pared/luz	98,5%	340,4%
Placa 1		
Area	1,3 mm² (35 UH)	4,7 mm² (38 UH)
Placa 2		
Area	4,6 mm² (98 UH)	12,6 mm² (104 (UH)
Placa 3		
Area	6,7 mm² (259 UH)	5,9 mm² (293 UH)

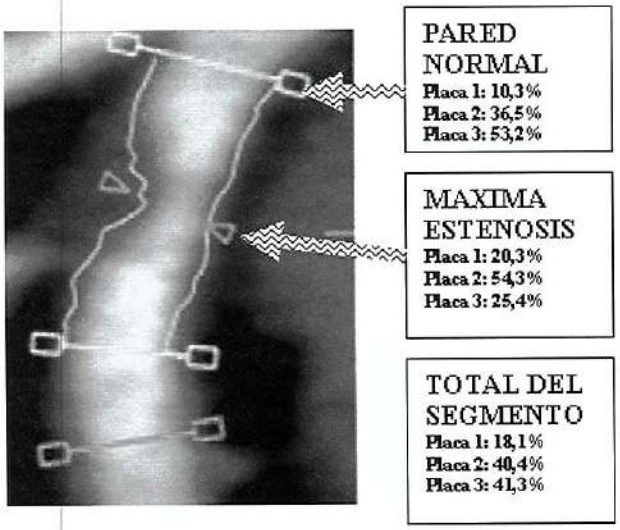


Figura 3. Segmento de 15 mm que contiene la placa analizada y los porcentajes de los distintos componentes según la densidad (Placa 1: < 60 UH; Placa 2: 60 a 150 UH; Placa 3: > 150 UH).

14 mm², que se reduce a 7,2 mm² en la zona de máxima estenosis y un diámetro promedio de 4,5 mm, que también se reduce a 3,6 mm. El área de sección del vaso sano es de 25 mm² y llega a 30 mm² en la zona de lesión, lo cual se explica por el remodelamiento positivo presente, con una relación pared/luz que pasa del 98,5%, en la zona sana, al 340,4% en donde existe la máxima estenosis.

Al analizar la placa mediante el *sure plaque* (sistema que automáticamente nos brinda el tomógrafo Toshiba Aquilon 64) con capacidad para diferenciar las placas lipídicas o tipo 1, las fibróticas o tipo 2 y las placas hiperdensas o tipo 3, definida así y no como calcificada por no encontrar densidad cálcica, que en general supera las 500 UH, se encontró, en la zona de la pared libre de placa, que la densidad radiológica es lipídica (< 60 UH), en 1,3 mm², lo que representa un 10,3%; además hallamos 4,6 mm² de tejido de densidad fibrótica (60 a 150 UH), lo que representa un 36,5% del total, y 6,7 mm² de tejido con densidad hiperdensa (> 150 UH y < 500 UH), lo que representa el 53,2%. A manera de resumen, en la pared arterial no enferma existe un total de tejido fibrolipídico (placas tipo 1 y 2) equivalente al 46,8%.

Al realizar este mismo análisis en el área de máxima estenosis, encontramos 4,7 mm² de placa lipídica (20,3%), 12,6 mm² de tejido fibrótico (54,3%) y 5,9 mm² de placa o tejido hiperdenso (25,4%). En este caso tenemos que la cantidad de tejido fibrolipídico en la zona enferma es de 74,6%.

Si avanzamos aún más en el análisis submilimétrico, de cada uno de los 30 cortes axiales en que se divide el segmento enfermo, el sitio donde hay más placa lipídica coincide con el origen del vaso diagonal (6,1 mm² *vs* 1,3 mm²). El mayor volumen de placa fibrótica coincide con la zona de máxima estenosis (12,6 mm² *vs* 4,6 mm²) y el mayor volumen de placa hiperdensa se encuentra donde existe más placa blanda (9,0 mm² *vs* 5,9 mm²), con distribución más uniforme a lo largo de todo el segmento.

El resultado del estudio de la placa en todo el segmento muestra que la estenosis del área es del 28% y el diámetro del 36%, con un índice de remodelamiento del 133% y un volumen total de placa de 267 mm³, distribuidos en 18,1% de placa lipídica, 40,4% de placa fibrótica y 41,3% de placa hiperdensa.

Con el diagnóstico de placa blanda (fibrolipídica) levemente obstructiva en el origen de la arteria descendente anterior, el paciente fue referido a su cardiólogo de cabecera, quien inició tratamiento con aspirina 325 mg/día y rosuvastatina 10 mg/día. Catorce días después, el paciente presentó dolor precordial típico, sensación de malestar general y sudoración profusa. Consultó en un servicio de emergencia y se confirmó el diagnóstico de sospecha de infarto agudo de miocardio anterior extenso, con supradesnivel del segmento ST de V1 a V5. Se le administró heparina EV, carga de clopidogrel, atenolol, aspirina y nitroglicerina, y luego fue referido para angioplastia primaria al servicio de cardiología intervencionista de nuestra institución.

La cinecoronariografía de urgencia identificó estenosis subtotal proximal de la arteria descendente anterior, con imagen sobreimpuesta de importante trombosis endoluminal en la zona donde previamente se había informado la presencia de placa fibrolipídica, con oclusión de una pequeña diagonal referida en el informe de TC MC 64 (Figura 4).

A través de un catéter guía JL4 Vistabritetip 8F (Cordis) se avanzó una guía Hi-Torque Floppy II Guide Wire (Guidant) 0.014" distalmente en la luz del vaso. Se realizó tromboaspiración con catéter TVAC™ (Nitro Corporation) de 6F y se implantó en forma directa un *stent* metálico Liberté 3.5 × 16 mm (Boston Scientific) a 18 atmósferas de presión a nivel de la obstrucción. El

TABLA 2

VALORES OBTENIDOS DEL PROMEDIO DE LOS 30 CORTES AXIALES (15 mm) QUE CONTIENEN PARED SANA Y TOTALIDAD DE LA PLACA

	Segmento
Estenosis	
Area	28%
Diámetro	36%
Indice de remodelamiento	133%
Volumen total de placa	267 mm³ (100%)
Volumen Placa 1	48,1 mm³ (18,1%)
Volumen Placa 2	107,9 mm³ (40,4%)
Volumen Placa 3	110,8 mm³ (41,5%)

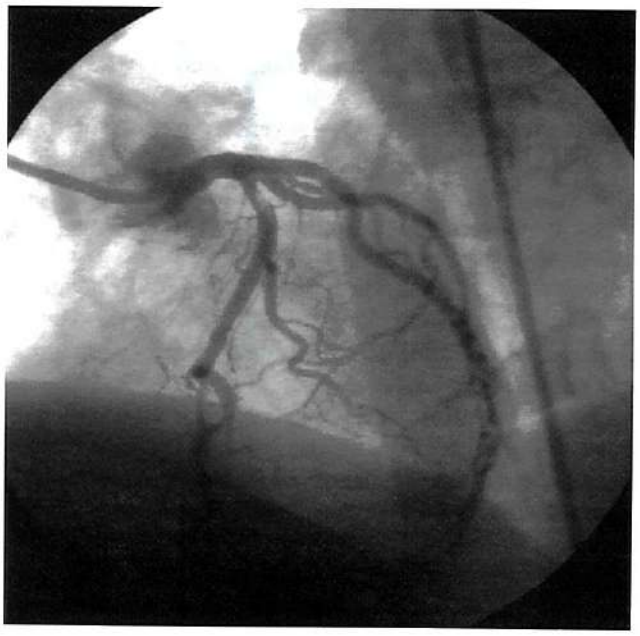


Figura 4. Cinecoronariografía que muestra importante carga trombótica en el sitio de la lesión de la arteria descendente anterior.

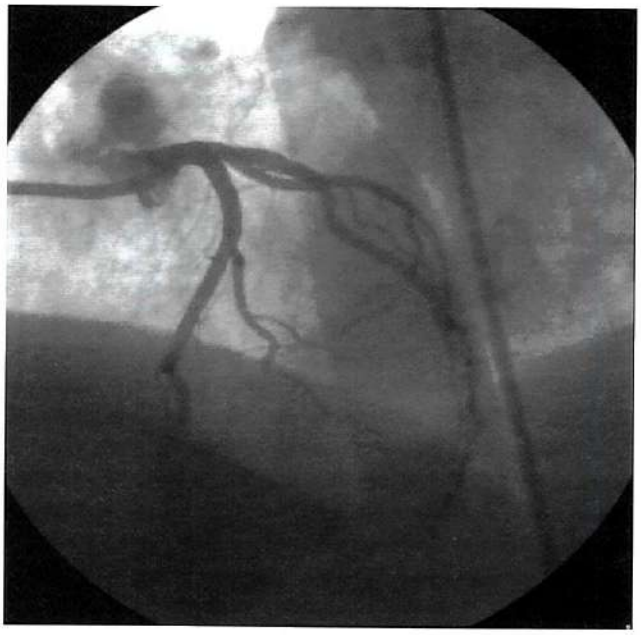


Figura 5. Angiografía coronaria luego de la colocación del *stent*.

resultado final mostró la arteria permeable, sin estenosis residual y con buen flujo distal (Figura 5). El paciente evolucionó sin fibrosis electrocardiográfica pero con leve elevación enzimática.

DISCUSION

A pesar de los importantes avances en el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad arterial coronaria (EAC) y, consecuentemente, en el manejo de los síndromes coronarios agudos, todavía es importante el número de candidatos potenciales a complicaciones sin pródromos: infarto agudo de miocardio (IAM) y/o muerte súbita. Es necesario destacar que más del 60% de los pacientes que tienen un IAM presentan estenosis obstructivas menores del 50%[27].

Desde hace algunos años se presta especial atención a dos métodos de diagnóstico llamados a jugar un importante papel en la cardiología preventina: la TC MC y la RMN, técnicas incruentas tan revolucionarias como en su momento lo fue la coronariografía.[28]

Ambas técnicas presentan ventajas y desventajas que aún no están totalmente resueltas. La adquisición de imágenes con la TC MC 64 presenta, como principales inconvenientes, el uso de rayos X y la necesidad de una inyección endovenosa de contraste iodado no iónico.

En el caso clínico presentado esta técnica permitió valorar la existencia de una placa única, fibrolipídica, de gran volumen pero levemente obstructiva, excéntrica, localizada en el segmento proximal de la arteria descendente anterior (Figuras 1, 2 y 3).

Con el diagnóstico por imágenes de EAC se enfatizó la recomendación de medidas higiénico-dietéticas para el control de los factores de riesgo, además del empleo de aspirina y estatinas[29-31] como estrategia de prevención secundaria, y evaluación funcional con pruebas de estrés en el seguimiento inmediato. La complicación de esta placa con un trombo sobreimpuesto a los pocos días de haberse diagnosticado su presencia confirma la vulnerabilidad de la misma.

En la actualidad se pueden reconocer las placas vulnerables, pero aún no es posible detectar cuál de ellas está en inminencia de ruptura o complicación. La descripción retrospectiva de las características morfológicas de la placa en análisis mediante TC MC 64 permitió realizar esta valoración. Lo primero que se debe destacar en el análisis del segmento (15 mm) que contenía la placa es la presencia de un remodelamiento positivo, hecho que destaca la literatura como característica de las placas asociadas con complicaciones agudas, a diferencia del remodelamiento negativo, que es encontrado con mayor frecuencia en placas características de la cardiopatía isquémica crónica.

Probablemente el lugar más vulnerable, y aquél en donde tambien se producirá la ruptura de la placa, no es la zona de máxima estenosis sino algunos milímetros más adelante, donde emerge el pequeño ramo diagonal, lugar en el cual encontramos mayor cantidad de placa lipídica en el corte axial en proximidad con la luz del vaso. Un dato importante a considerar es el cambio de composición de la pared del vaso, que muestra que en la zona de máxima estenosis el 74,6% del tejido tiene una densidad menor de 150 UH (esto muestra que la cantidad de tejido fibrolipídico en la zona de placa blanda es mayor que en la pared normal: 74,6% *versus* 46,8%).

La placa descripta, aunque indemne, es una placa

vulnerable, afirmación que podemos realizar luego del análisis retrospectivo del caso clínico, al conocer la rápida evolución de la placa que culminó con la oclusión trombótica total del vaso coronario epicárdico e infarto agudo de miocardio. La descripción y localización de esta placa fibrolipídica es similar a la referida en la literatura. Su condición de vulnerabilidad todavía es tema de debate.

CONCLUSION

La detección temprana de una placa vulnerable pronta a complicarse es el enigma clínico que el cardiólogo espera poder resolver con el aporte de las imágenes, en razón del importante impacto que tendrá en salud pública al permitir implementar oportunamente las medidas preventivas correspondientes.

La evolución clínica de este paciente destaca la importancia del diagnóstico por imágenes con la TC MC 64. Si bien no se diagnosticó prospectivamente la condición de vulnerabilidad de esta única placa aparentemente indemne, de características fibrolipídicas, poco obstructiva, con remodelamiento positivo, su análisis retrospectivo submilimétrico planteó la sospecha diagnóstica de placa vulnerable. Esta condición de vulnerabilidad se confirmó por la rápida evolución clínica del paciente a infarto agudo de miocardio.

SUMMARY

VULNERABLE PLAQUE DETECTED WITH MULTISLICE DETECTOR COMPUTED TOMOGRAPHY

Most of the acute coronary syndromes are due to a vulnerable plaque. It is essential to know the biologic, physiopatologic and anatomic characteristics of this kind of plaques and with this knowledge, develop invasive and non invasive methods for vulnerable plaque detection. We report one clinical case with a multislice detector computed tomography performed, detecting a vulnerable plaque. A few days later, just beginning treatment with aspirin and statines, presents at emergency department with an acute myocardial infarction. We describe the methodology used for plaque analysis and the future role of this modern technology.

Key words: *Multislice detector computed tomography. Vulnerable plaque. Acute myocardial infarction.*

Agradecimientos

A los doctores Juan Bertona y Carlos Bertona (h) y a los licenciados José Meyer y Facundo Palacio por la colaboración en el trabajo diario y en la preparación del manuscrito.

Bibliografía

1. Sones FM Jr: Acquired heart disease: Symposium on Present and Future of Cineangiocardiography. Am J Cardiol 1959; 3: 710.
2. Sones M, Shirey E: Cinecoronary arteriography. Mod Concepts Cardiov Dis 1962; 31: 735-738.
3. Favaloro R: Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion. Operative technique. Ann Thorac Surg 1968; 5: 334.
4. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE: Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: Percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 1979; 301: 61.
5. Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92: 657-671.
6. Falk E: Pathogenesis of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (Suppl C): 7C-12C.
7. Virmani R, Burke AP, Farb A y col: Pathology of the vulnerable plaque. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (Suppl C): 13C-18C.
8. Muller JE, Tawakol A, Kathiresan S y col: New opportunities for identification and reduction of coronary risk treatment of vulnerable patients, arteries, and plaques. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 2-6.
9. Galis ZS: Vulnerable plaque. The devil is in the details. Circulation 2004; 110: 244-246.
10. Uchida Y, Nakamura F, Tomaru T y col: Prediction of acute coronary syndromes by percutaneous coronary angioscopy in patients with stable angina. Am Heart J 1995; 130: 195-203.
11. Nissen SE, Yock P: Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. Circulation 2001; 103: 604-616.
12. de Korte CL, van der Steen AF, Cespedes EI y col: Intravascular ultrasound elastography in human arteries: initial experience in vitro. Ultrasound Med Biol 1998; 24: 401-408.
13. Rodriguez-Granillo GA, García-García HM, Mc Fadden EP y col: In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 2038-2042.
14. Sangiorgi, Clementi F, Cola C y col: Plaque vulnerability and related coronary event prediction by intravascular ultrasound with virtual histology: "It's a long way to Tipperary?" Cat Cardiov Interv 2007; 70: 203-210.
15. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE y col: Optical coherence tomography for optical biopsy: Properties and demonstration of vascular pathology. Circulation 1996; 93: 1206-1213.
16. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlahopouls C: Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: a new method of detection by application of a special thermography catheter. Circulation 1999; 99: 1965-1971.
17. Wilensky RL, Song HK, Ferrari VA: Role of magnetic resonance and intravascular magnetic resonance in the detection of vulnerable plaques. J Am Coll Cardiol 2006; 47: C48-C56.
18. Caplan JD, Waxman S, Nesto RW y col: Near-infrared spectroscopy for the detection of vulnerable coronary artery plaque. J Am Coll Cardiol 2006; 47: C92-C96.
19. Narula J, Willerson J: Prologue: detection of vulnerable plaque. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1.
20. Cordeiro MA, Lima JA: Atherosclerotic plaque characterization by multidetector row computed tomography angiography. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 40-47.
21. Schröder S, Kopp AF, Baumbach A y col: Non-invasive characterization of coronary lesion morphology by multi-slice computed tomography: a promising new technology for risk stratification of patients with coronary artery disease. Heart 2001; 85: 576-577.
22. Braunwald E: Epilogue: What do clinicians expect from imagers? J Am Coll Cardiol 2006; 47: 101-103.
23. Becker CR, Nicolaou K, Muders M y col: Ex vivo coronary atherosclerotic plaque characterization with multi-detector-row CT. Eur Radiol 2003; 13: 2094-2098.
24. Schröder S, Kopp AF, Baumbach A y col: Non-invasive detection and evaluation of atherosclerotic plaques with multi-

slice computed tomography. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1430-1435.
25. Leber AW, Knez A, Becker A y col: Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques. A comparative study with intracoronary ultrasound. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1241-1247.
26. Leber AW, Becker A, Knez A: Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system. A comparative study using intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 672-677.
27. Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92: 657-671.
28. Raggi P, Taylor A, Fayad Z y col: Atherosclerotic plaque imaging. Contemporary role in preventive cardiology. Arch Intern Med 2005; 165: 2345-2353.
29. Burgstahler C, Reimann A y col: Influence of a lipid-lowering therapy on calcified and noncalcified coronary plaques monitored by multislice detector computed tomography: Results of the New Age II Pilot Study. Invest Radiol 2007; 42: 189-197.
30. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT: The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1-10.
31. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH y col: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes N Engl J Med 2004; 350: 1495-1504.

Un hombre sabio debe llevar el dinero en su cabeza, no en su corazón.

JONATHAN SWIFT

Consenso sobre tromboembolismo venoso. Grupo de trabajo para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa

CARLOS A. BECKER (Coordinador, Santa Fe), JORGE VILARIÑO (Venado Tuerto, Santa Fe), ALEJANDRA DE BONIS (La Plata), EDUARDO E. ALLEGRINI (Santa Fe), RAMON N. HERRERA (Tucumán), ELBA DIAZ DE AMAYA (Tucumán), FERNANDO F. FACCIO (Rosario), TICIANA AMBROSINI (Rosario), ADRIAN D'OVIDIO (San Juan), VIVIANA PUCCINI (Rosario), ALEJANDRO GONZALEZ ESTEBENEZ (Mendoza), CLAUDIO BONINI (Rosario), GERARDO ZAPATA (Rosario), HECTOR L. LUCIARDI (Tucumán), SOFIA G. BERMAN (Tucumán), JUAN A. MUNTANER (Tucumán), PABLO J. GARCIA (Mendoza), ALCIDES GRECA (Rosario), DIEGO NANNINI (Rosario), GUSTAVO SINOPOLI (Rosario), GUILLERMO COVELLI (Rosario), MARIA L. MARIANI (Rosario), JULIO SANDOVAL ZARATE (México DF)

Tres aspectos especiales del tromboembolismo venoso (TEV) motivaron la elección de este tema para un Consenso. El primer aspecto es la imperfección habitual en la sospecha del TEV, con una alta tasa de sobrediagnóstico inicial por una parte y la falta de sospecha en otros, incluso en casos fatales. Así es que en un número elevado de pacientes con sospecha inicial se descarta luego este diagnóstico, pero a su vez la prevalencia diagnóstica del TEV es elevada en las autopsias. Más seria aún es la consideración de que en varias series anatomopatológicas, en más de la mitad de los pacientes internados que fallecieron por tromboembolia de pulmón (TEP) no hubo diagnóstico ni sospecha *pre-mortem*. La omisión en la sospecha diagnóstica es el flanco más serio y sobre todo en los casos de embolia masiva o submasiva, que imponen mayor riesgo de vida. Esta realidad se debe principalmente a la alta tasa de presentación asintomática de todas las formas de TEV, a la inespecificidad de la sintomatología cuando ésta está presente y a la frecuente coexistencia de esta patología con otras enfermedades, que enmascaran la interpretación de los síntomas. En segundo lugar, algunos algoritmos propuestos para el diagnóstico del TEP no resultan practicables para una gran parte de los centros asistenciales de nuestro país. La disponibilidad de métodos diagnósticos depende no sólo de la complejidad del centro sino también del desarrollo en el mismo de una determinada tecnología. Consideramos que resulta útil plantear algoritmos alternativos para el diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP) y de TEP a partir de un adecuado conocimiento de la información ... *(Continúa)*

Lea este trabajo completo en su versión electrónica en el sitio web de FAC: www.fac.org.ar

Contenido:

Introducción – Epidemiología – Fisiopatología – Trombofilia – Historia natural y pronóstico – Clínica – Dímero D – Medicina nuclear – Detección de trombosis venosa profunda – Eco Doppler cardíaco – Angiografía pulmonar – TAC – Estrategia diagnóstica – Tratamiento anticoagulante – Tratamiento fibrinolítico – Filtros de vena cava – Tratamiento intervencionista en hemodinamia – La disfunción y falla del VD en la tromboembolia pulmonar aguda masiva – El intervencionismo como una alternativa viable en casos seleccionados – Prevención del TEV.

Revisores del documento:

CARLOS BECKER* (Coordinador), DIEGO NANNINI, GUILLERMO COVELLI, MARIA L. MARIANI

* Hospital José María Cullen.
email: carlosalbertobecker@gmail.com

HTA y riesgo cardiometabólico

MARIO BENDERSKY* (Córdoba, Coordinador). JOSE ALFIE (Bs. Aires), MIGUEL ARNOLT (Bs. Aires), CARLOS BORREGO (Bs. Aires), GABRIELA BRENTA (Bs. Aires), GUILLERMO BURLANDO (Bs. Aires), JOSE COSTA GIL (La Plata), RICARDO DALTON (Bs. Aires), JOSE DE ROSA (Tucumán), MONICA DIAZ (Bs. Aires), GERARDO ELIKIR (Bs. Aires), CRISTINA FAINGOLD (Bs. Aires), FERNANDO FILIPINI (Rosario), ALICIA GAUNA (Bs. Aires), ALCIDES GRECA (Rosario), LUIS GUZMAN (Córdoba), ROBERTO INGARAMO (Chubut), CAROL KOTLIAR (Bs. Aires), RODOLFO LAGRECA (Bs. Aires), LUIS LEMMA (Córdoba), HUGO LUQUEZ (Córdoba), MARCOS MARIN (Bs. Aires), FELIPE MARTINEZ (Córdoba), FELIX PUCHULU (Bs. Aires), RICARDO REY (Bs. Aires), JUAN RIVAS (Rosario), PABLO RODRIGUEZ (Bs. Aires), JORGE THIERER (Bs. Aires), EDUARDO VALEFF (La Plata), JULIO VALLEJOS (Corrientes), JORGE VILARIÑO (Santa Fe), ALBERTO VILLAMIL (Bs. Aires), NESTOR VITA (Rosario), GERARDO UCEDA (Mendoza), GABRIEL WAISMAN (Bs. Aires).

El riesgo cardiovascular elevado caracteriza a gran parte de los adultos del mundo occidental, y no obstante los intentos de reconocer y tratar precozmente los factores de riesgo cardiovascular y metabólico, la morbimortalidad cardio y cerebrovascular aumenta, con mayor riesgo de eventos aterotrombóticos.

Lea este trabajo completo en su versión electrónica en el sitio web de FAC: www.fac.org.ar

Contenido:

MR-1: Ventajas y desventajas de la asociación ARA II-BB en HTA con y sin coronariopatía: ¿El hipertenso hipertrófico es siempre un paciente isquémico? ¿Se deberían usar ARA II y/o BB en estos pacientes?

MR-2: Transporte reverso del colesterol: ¿Existen evidencias concretas de una acción regresiva sobre la placa ateromatosa? ¿Existen los efectos pleiotrópicos en los hipolipemiantes no estatinas? ¿Tienen utilidad?

MR-3: ¿Las nuevas drogas antirreninas orales son útiles en HTA y patología CV? ¿Plantean una novedad terapéutica en algún grupo de pacientes? ¿En todos? ¿Hay diferencias neuroendocrinas importantes vs. IECA o vs. ARA II?

MR-4: Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica: ¿Qué mejora más el pronóstico, el IECA o el BB primero y porqué? ¿Juega la muerte súbita un rol importante en la elección del tratamiento inicial?

MR-5: En los estados de alteraciones metabólicas: ¿Cuál es el mecanismo por el cual el riesgo CV se incrementa en I. Renal y prediabetes (GAA-ITG)? ¿Se necesitan fármacos en esta etapa? ¿Estimulantes de adiponectina? ¿Agonistas PPAR? ¿Bloqueantes renina angiotensina? ¿Rimonabant? ¿Sólo ejercicio y dieta? ¿Hipoglucemiantes? ¿Es el hipotiroidismo subclínico un nuevo factor de riesgo CV y por qué? ¿Se debe tratar?

MR-6: Lugar de los antialdosterónicos en el manejo de la HTA. ¿En el paciente inicial? ¿En hijos de hipertensos? ¿En el hipertenso resistente? ¿En el hipertenso hipertrófico? ¿En el hipertenso con compromiso renal? ¿En las asociaciones de drogas? ¿En el hipertenso diabético?

MR-7: ¿Por que el diabético desarrolla más frecuentemente ICC? ¿Por mecanismos hemodinámicos o no hemodinámicos? ¿Como interrumpir la marcha del corazón diabético hacia la ICC? ¿Son útiles los betabloqueantes y los hipoglucemiantes? ¿Cuáles?

MR-8: Valor de la homocisteína, PCR, Lp(a), y fibrinógeno en el manejo del paciente CV. ¿Cuándo pedirlos? Rango de normalidad y umbrales para el tratamiento. Valor de las medidas terapéuticas.

MR-9: ¿Se puede considerar a la disfunción sexual un daño de órgano blanco en patología vascular? Impacto de la HTA y de las alteraciones de los H de C. ¿Existen diferencias entre las distintas drogas? Los tratamientos combinados: ¿son superiores o perjudiciales? ARA II- diuréticos; metformina - glibenclamida.

MR-10: ¿Es posible la terapia génica en la HTA, dislipemias, y diabetes? ¿Afecta la fisiología normal? Estado actual de la investigación.

* email: bendersk@infovia.com.ar

Comunicación interventricular postinfarto. Utilidad de la ecocardiografía 3D

GUILLERMO VACCARINO*, RICARDO RONDEROS†, MARCELO TRIVI†, SANTIAGO FLORIT*, DANIEL O. NAVIA*

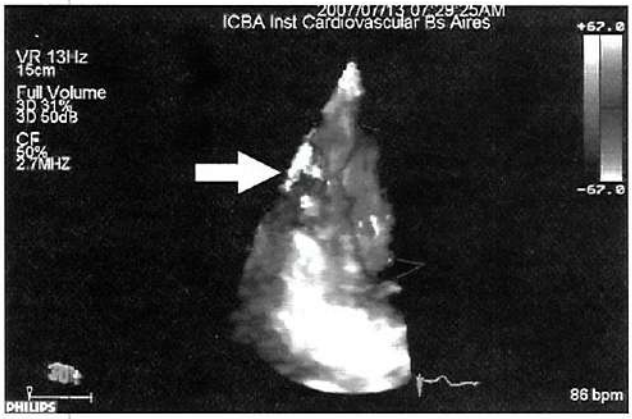


Figura 1. Ecocardiograma 3D: cortocircuito izquierda a derecha a nivel del septum interventricular.

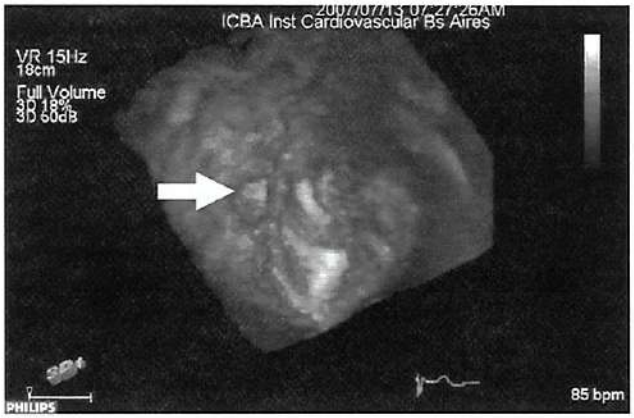


Figura 2. Ecocardiograma 3D: defecto anatómico redondeado, de bordes irregulares, a nivel de la porción posterior y medial del septum inferior.

La incidencia actual de la comunicación interventricular (CIV) postinfarto es menor del 1%. Habitualmente es una complicación fatal, y el cierre quirúrgico suele ser la única alternativa terapéutica.

Los avances de la ecocardiografía, en sus diferentes modalidades, brindan datos sustanciales para la adopción de una conducta terapéutica, y los cirujanos han aprendido, junto a los ecocardiografistas, a interpretar las imágenes y correlacionarlas con los hallazgos quirúrgicos.

Presentamos el caso de un paciente, de sexo masculino, 42 años de edad, con antecedente de tabaquismo, asintomático hasta julio de 2007, que presentó dolor intenso en epigastrio, acompañado de disnea. Los síntomas se prolongaron durante 48 horas, razón por la cual el paciente consultó a un cardiólogo. Fue internado en Unidad Coronaria, con diagnóstico presuntivo de infarto agudo de miocardio evolucionado de cara inferior.

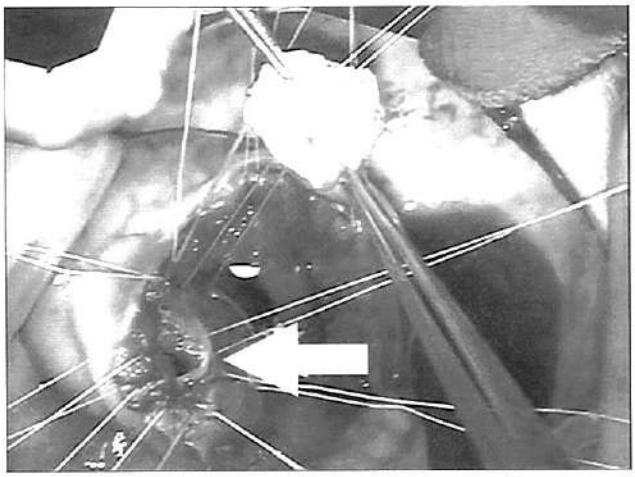


Figura 3. Ventriculotomía izquierda: cierre de la CIV postinfarto con parche de pericardio bovino.

El paciente evolucionó con angor postinfarto de miocardio y *shock* cardiogénico, con buena respuesta inicial al tratamiento médico. Luego de 7 días de internación fue trasladado a nuestra institución para completar sus estudios diagnósticos y tratamiento.

El paciente ingresó asintomático y hemodinámica-

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires.
* Departamento de Cirugía Cardiovascular.
† Departamento de Imágenes.
Dirección postal: Guillermo N. Vaccarino. Departamento de Cirugía Cardiovascular. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Blanco Encalada 1543. C1428DCO Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
e-mail: gnvaccarino@icba-cardiovascular.com.ar
La versión digitalizada de este trabajo, con imágenes en color, está disponible en www.fac.org.ar

mente estable. En el examen físico presentó, como dato positivo, soplo holosistólico 4/6 con irradiación derecha. El electrocardiograma (ECG) mostró ritmo sinusal y signos de infarto inferodorsal evolucionado, con los siguientes valores de enzimas miocárdicas: CK 54 y CKmb 4. La radiografía de tórax mostró silueta cardíaca en límites normales.

El ecocardiograma Doppler color 3D evidenció leve deterioro de la función ventricular izquierda, aquinesia inferior y del septum posterior desde ápex a base, y una comunicación interventricular con *shunt* de izquierda a derecha (QP/QS = 2/1), con presión en arteria pulmonar estimada en 50 mmHg y disfunción diastólica moderada con insuficiencia mitral leve.

La manipulación de las imágenes ecocardiográficas en 3D permitió localizar la CIV en la porción más inferior del septum posterior medio, observándose, en la cara ventricular derecha, un orificio desgarrado, de bordes irregulares, con flujo de izquierda a derecha. La remoción virtual de la pared lateral y posterior del ventrículo izquierdo, mediante el postproceso de las imágenes del eco 3D (Figuras 1 y 2), permitió observar claramente, y de frente, el orificio izquierdo, por lo cual se dedujo que la ventriculotomía izquierda en esa posición permitiría acceder directamente a la CIV, lo que fue constatado en el acto quirúrgico.

La cinecoronariografía mostró oclusión total de la arteria coronaria derecha y ausencia de lesiones significativas en el resto del árbol coronario.

Con diagnóstico de CIV postinfarto localizada en la porción posterior del septum, se indicó tratamiento quirúrgico. Los datos preoperatorios del eco Doppler color cardíaco 3D fueron corroborados en el acto quirúrgico. La ecocardiografía 3D permitió agregar al diagnóstico un exacto conocimiento anatómico preoperatorio, facilitando la decisión del abordaje quirúrgico. La CIV, de 2 cm de diámetro, fue cerrada con parche de pericardio bovino (Figura 3) y se realizó un *bypass* a la coronaria derecha con arteria mamaria derecha *in situ*. La evolución postoperatoria fue favorable y el paciente fue dado de alta a los 7 días del postoperatorio.

Escribir simplemente es tan difícil como escribir bien.

SOMERSET MAUGHAM

Puente miocárdico: ¿inocuo o dañino?

ANALIA POLLICE, ALEJANDRO MEIRIÑO, HAYDEE STROPPI, GERARDO ZAPATA*

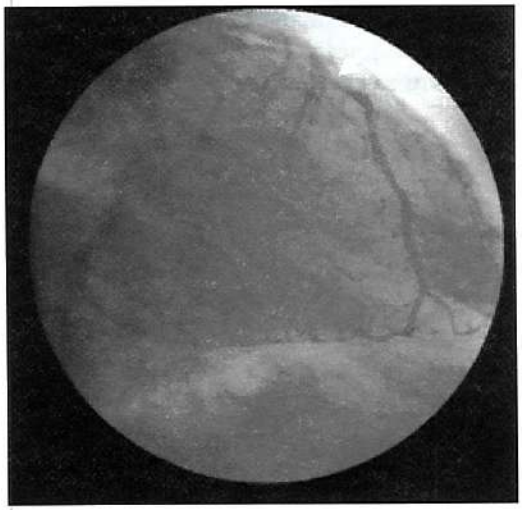


Figura 1. La flecha indica, en la cinecoronariografía, la compresión que genera el puente miocárdico sobre la arteria descendente anterior.

El puente miocárdico es una anormalidad congénita caracterizada por la presencia de haces de fibras musculares que recubren un trayecto variable de una arteria coronaria epicárdica. Pueden ser únicos o múltiples, aislados o coexistentes con otras lesiones coronarias. Predomina en hombres y en la miocardiopatía hipertrófica. La arteria afectada con mayor frecuencia es la descendente anterior, en sus tercios proximal y medio.

El puente miocárdico disminuye el diámetro coronario, especialmente durante la sístole. Aunque generalmente es una patología benigna, que cursa de manera asintomática, constituyendo un hallazgo casual durante una angiografía, en ocasiones puede generar angina de pecho, infarto agudo de miocardio y arritmias de amenaza vital. La extensión, el espesor y la severidad de la compresión sistólica del puente miocárdico son factores de riesgo asociados.

Servicio de Cardiología. Residencia de Cardiología. Instituto Cardiovascular de Rosario.

* Coordinador de Unidad Coronaria.

Dirección postal: Gerardo Zapata. Bv. Oroño 450. 2000 Rosario. Pcia. de Santa Fe. Argentina

e-mail: gzapata@arnet.com.ar

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

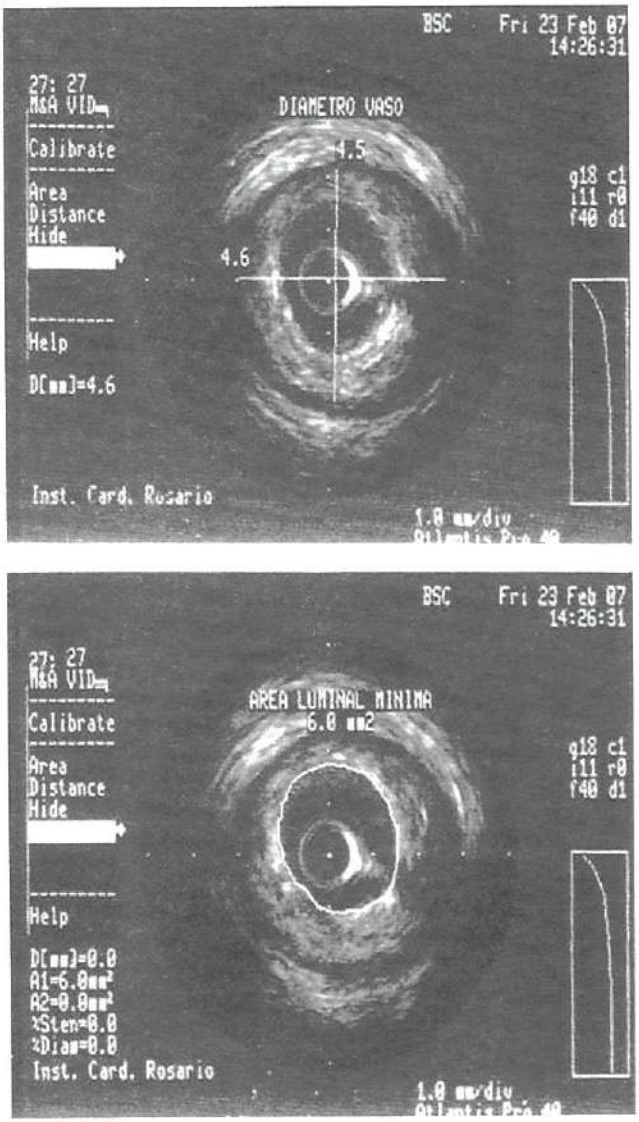


Figura 2. Ecografía intracoronaria con lesión del 50% en tercio proximal de la descendente anterior. En la imagen superior se observa el diámetro del vaso a la altura de la lesión. En la imagen inferior, el área luminal mínima de 6,0 mm².

Se presenta el caso de un varón de 56 años de edad, que consulta por angina rápidamente progresiva y presenta hipertensión y dislipidemia como factores de riesgo cardiovascular. El ecocardiograma con estrés ergométrico fue positivo para isquemia por infradesnivel del segmento ST de 2 mm a los 600 kgm e hipoquinesia apical. El Gate Spect reposo-esfuerzo con Tc 99

sestamibi evidenció severa isquemia septal, apical, anterior e inferoapical, fracción de eyección 58% y dilatación del VI postesfuerzo. La cinecoronariografía mostró una lesión del 50% en el tercio proximal de la arteria descendente anterior: luego del origen de la primera rama septal y primera diagonal y la presencia de un puente muscular en su tercio medio. Mediante ultrasonido intracoronario se constató que el área luminal mínima del vaso, a la altura de la lesión, era de 6 mm^2.

Para caracterizar una lesión coronaria como significativa debe ser igual o menor de 4 mm^2. Ante el hallazgo de un puente miocárdico asociado con una lesión moderada en la arteria descendente anterior, se indicó tratamiento médico con verapamilo, atenolol, aspirina y simvastatina. El paciente evolucionó asintomático, sin nuevos episodios de angina.

En los pocos casos de angina severa refractaria al tratamiento médico, la literatura aconseja realizar miotomía supraarterial y/o *bypass* aortocoronario. No se recomienda indicar angioplastia coronaria con colocación de *stent* por la frecuencia de trombosis aguda, reestenosis intra*stent* y otras complicaciones mayores.

Es un gran lujo ser comprendido. RALPH WALDO EMERSON

Semblanza del Dr. Carlos Bertolasi (1932 - 2008), Maestro de la Cardiología

ADOLFO POLICHE*

La dirección de la Revista me ha encargado la honrosa y a la vez dolorosa misión de escribir esta nota, para despedir a un amigo entrañable. No puedo negar que ello me causa sentimientos encontrados, entre los que prima el dolor de tener que volcar en el papel la realidad de su partida, que de ninguna manera puede mitigar la satisfacción que surge ante la oportunidad de rendirle el más que justo homenaje que él se merece, por medio de estas líneas.

Comenzaré repasando algunos aspectos de su trayectoria vital. Nació el 27 de septiembre de 1932. Su padre era un "médico de barrio que estaba permanentemente en la trinchera", como él lo definía, siempre solícito con quienes buscaban sus servicios, y su madre era una ama de casa, con alma de samaritana, ya que en sus horas libres, concurría a los hospitales para ayudar a los enfermos a sobrellevar sus sufrimientos. En este ambiente familiar, donde la solidaridad y la proyección benefactora hacia el prójimo eran el signo dominante del quehacer cotidiano, nació y creció Carlos Bertolasi, y allí recibió los ejemplos y las enseñanzas fundacionales. Llegado el momento ingresó y cursó sus estudios primarios y secundarios en la Escuela Argentina Modelo, donde tuvo como maestros –entre otros–, a Carlos María Biedma y a Rosario Vera Peñaloza, a quienes evocaba con gran admiración y cariño. La influencia de todos ellos contribuiría a modelar y definir su rica, recta y polifacética personalidad que, con el curso de los años, lo convertirían –más allá de sus méritos científicos–, en un arquetipo humano excepcional y un ejemplo de acrisolada conducta, valorada por todos los que lo conocieron y trataron, y disfrutada por quienes fuimos sus amigos.



El Dr. Armando Macagno, Presidente de la Academia Nacional de Medicina entrega al Dr. Carlos Bertolasi la medalla y el diploma que lo acreditan como académico.

Ingresó en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires en una época de graves turbulencias políticas en el país, que repercutieron en el seno de las Universidades, que fueron avasalladas y en el caso de Medicina, insignes maestros fueron apartados de sus cátedras. En ese ambiente nada propicio para el estudio, cursó regular y brillantemente la carrera y egresó en el año 1956, a los veintitrés años. Con el título de médico en sus manos, de inmediato comenzó su concurrencia al Instituto Modelo de Clínica Médica del Hospital Rawson, ya que aspiraba a profundizar sus conocimientos en aquella rama de la medicina, antes de iniciar su capacitación en la especialidad de cardiología, por la que había expresado su inclinación cuando apenas contaba con 12 años de edad. Para cumplir con este último objetivo, concurrió más tarde al Pabellón "Luis H. Inchauspe", del Hospital Ramos Mejía, que con la dirección del doctor Blas Moia, era en ese momento el centro más importante de la especialidad en el país, donde se formó una verdadera pléyade de cardiólogos, que después ocuparían las jefaturas de la mayoría de los servicios de la especialidad en los hospitales municipales de Buenos Aires, en diversas provincias de nuestro país y en países extranjeros. En el mes de junio de 1958, me incorporé a dicha institución, en calidad de becario de la Municipalidad de Buenos Aires. Muy pronto nació nuestra amistad, que para ese mes de este año iba a cumplir medio siglo. Ella se basaba en inquietudes y aspiraciones comunes, y afines procedimientos para lograrlas. A comienzos de la década del 60, casi al mismo tiempo, ambos nos alejamos de aquel querido Pabellón, en el que dimos nuestros primeros pasos en la especialidad y en el que además del doctor Moia, recibimos las enseñanzas y los ejemplos de verdaderos maestros, entre los que se destacaban Mauricio Rosenbaum, Atdemar Álvarez y Edison Otero.

*Ex Presidente de la Federación Argentina de Cardiología.

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

El había ganado un concurso mediante el cual ingresó en la carrera hospitalaria, debiendo cumplir funciones en el servicio de cardiología del Hospital Argerich, cuya jefatura ejercía el doctor Fernando Batlle. Allí continuó cumpliendo a rajatabla con uno de los consejos recibidos de su padre, que él consideraba como un deber sagrado poner en práctica: "al Hospital se debe ir siempre, temprano y gratis". En ese escenario, apoyado siempre por el doctor Batlle, a quien junto al doctor Moia, él consideraba sus dos grandes maestros desarrollaría en plenitud algunas de las facetas más destacadas de su personalidad, como organizador, creador, docente, investigador y publicista, convirtiendo a un servicio hasta ese momento intrascendente e ignorado, en uno de los más prestigiosos entre los Hospitales Municipales de Buenos Aires, por la disciplina, la responsabilidad, la idoneidad y el respetuoso trato que impuso en la realización de las tareas asistenciales, la creación de la Unidad Coronaria, la implementación del sistema de Residencias, la sistemática y rutinaria realización de Ateneos sobre diversas temáticas, la creación y el dictado de Cursos de Capacitación y Actualización, a los que concurrían profesionales no solamente de la ciudad de Buenos Aires, sino de diversos lugares del país y aun del extranjero, y como culminación de esta intensa y prolongada actividad, surgieron numerosos trabajos científicos y el primero de los diez libros que publicó, aquel que escribió en el año 1965 conjuntamente con Colombí, Pisani y Justich, al que tituló: "El tratamiento electrónico de las arritmias cardíacas", y que va a culminar en su monumental obra "Cardiología 2000", publicada en cuatro tomos, que consta de casi 4000 páginas, y en la que colaboraron expertos de primer nivel en cada tema, tanto del país como de otros lugares del mundo, lo que evidencia el prestigio internacional que el doctor Bertolasi había logrado. Se trata seguramente del libro más abarcativo y actualizado de la especialidad, entre los que se han publicado en los últimos tiempos en idioma castellano, y actualmente es motivo de consulta en diversos lugares del mundo. Algunas de estas publicaciones recibieron premios de reconocidas y prestigiosas instituciones científicas.

Después de ocupar distintos cargos de ascendente jerarquía, su carrera médica hospitalaria culminó en 1979 como Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Argerich, a donde la había iniciado. Accedió a este cargo por concurso, como todos aquellos en que se desempeñó, y en él permaneció hasta 1993, cuando se jubiló.

Otro ámbito que le preocupó en el seno de la especialidad, fue el institucional, en el que intervino como activo miembro de la Sociedad Argentina de Cardiología, en la que desempeñó distintos cargos que culminaron con su elección como Presidente de la misma en 1974, año en que se realizó en Buenos Aires el VII Congreso Mundial de Cardiología, el primero realizado en América del Sur y que fue organizado en forma conjunta con la Federación Argentina de Cardiología, en aquel momento presidida por el doctor Horacio Cingolani. A este respecto cabe acotar, que desde la fundación de la FAC, en 1965, fue un permanente colaborar de la misma y todos sabemos de su activa participación en cuanta reunión organizada por la FAC era invitado.

En reconocimiento a su brillante trayectoria, el 4 de abril de 1998 la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires lo eligió como Miembro de Número, probablemente la distinción más apreciada a la que puede aspirar cualquier médico en nuestra patria. Como académico reemplazó a otro destacado Maestro de la Medicina Argentina, el doctor León de Soldati. El acto de incorporación se realizó el día 18 de agosto de dicho año. El doctor Oscar Morelli, que fue el Académico que lo presentó, expresó que entre los méritos más destacados que se habían evaluado y juzgado para proceder a su elección, consideraron los siguientes: "trabajo, responsabilidad, vocación de servicio, modestia, amplitud de criterio, profundos conocimientos médicos, particularmente en el área de la cardiología y, por sobre todo ello, como valor sustantivo e inapreciable, una inalterable conducta ética como expresión de sus convicciones personales más íntimas". Creo que estas palabras definen con absoluta justicia la personalidad de Bertolasi en su condición de candidato para integrar esa institución, pero si se considera su personalidad en forma integral, había otros atributos que lo distinguían, entre los cuales cabe destacar: su equilibrio emocional, mediante el cual mantenía la calma aun en circunstancias conflictivas o en situaciones adversas; su generosidad para transmitir sus conocimientos y experiencias a todo aquel que se lo requiriese; su sencillez para hacer sentir cómodo a su interlocutor, sin ningún tipo de discriminación; su inocultable compromiso con el país y con su gente, a los que conocía en casi toda su extensión y en las diversas variables de su idiosincrasia, por lo que tenía una visión amplia e integradora, en las que fundaba sus particulares ideas y pensamientos, a los que defendía con pasión y absoluta convicción en cualquier circunstancia, sin importarle si eran favorables o adversas; su capacidad creadora y su indomable voluntad para proyectar y construir estructuras institucionales que significaran progresos y eficiencia en el desempeño de sus funciones y en la gestación y el desarrollo de ambiciosos proyectos; su agudo sentido del humor y su fina ironía, que convertían a su conversación informal en una verdadera fiesta, con la que deleitaba a sus contertulios; su manifiesto amor por la familia que había creado junto a su esposa Charito, integrada por sus hijos, sus nietos y su bisnieto, a los que se prodigaba con conmovedora ternura y evocaba con indisimulado orgullo, en cuanta oportunidad le era propicia.

Como bien dice el doctor Morelli, todas estas

facetas de la personalidad, eran respaldadas por una acrisolada honradez y una inclaudicable conducta ética. Esta es la visión y estos los sentimientos que me unieron al querido Kike en una amistad de casi cincuenta años de inalterada vigencia. La última vez que nos encontramos, compartimos la reunión en que se festejaban los 40 años de existencia de la FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA, el 22 de septiembre de 2006, cuando ya conocía el mal que lo aquejaba; fue entonces cuando descubrí una nueva faceta de su personalidad: la entereza y la dignidad con que asumió la sentencia que le había firmado el destino, de la que tenía plena conciencia. Al despedirnos me expresó su agradecimiento por todo lo que la vida le había brindado, luego de lo cual nos abrazamos fuerte y sostenidamente, mientras en mi fuero más íntimo yo rogaba que no fuera aquel el día de la despedida. Lamentablemente lo fue.

A partir de ahora, a todos los que recibieron los beneficios de sus generosas enseñanzas y de su conducta ejemplar, a los que lo conocieron y trataron y a los que nos honró con su amistad, nos cabe el deber de honrar a su memoria, con el reconocimiento y el agradecimiento que su condición de ser humano excepcional se lo merece.

Un buen escritor es alguien que puede hacer una adivinanza de una respuesta.

KARL KRAUS



Actualice sus datos...

...en el Padrón de la Revista de F.A.C.
remitiendo vía mail a
edifac@fac.org.ar
la siguiente información:

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

(*) Estos datos no pueden ser omitidos

para recibir la Revista de FAC

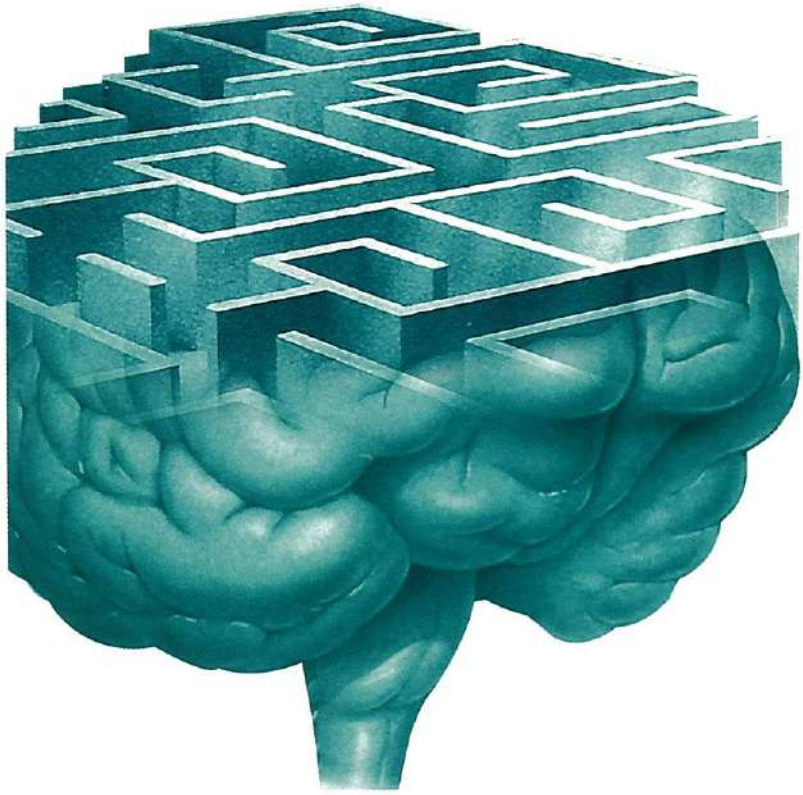
"Creer, tener esperanzas, tener fe, produce respuestas neurohormonales que mejoran la aptitud para la supervivencia."

Prof. Oakley Ray

FOXETIN® 10|20

FLUOXETINA

Impulsa a la Vida



El paradigma de los antidepresivos ISRS.

Una elección prudente, ética y clínicamente razonable[1]

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

1. Simon G. Choosing a first-line antidepressant. Equal on average does not mean equal for everyone; JAMA 2001; 286:3003-3004.

Gador EN SNC

VALE + SALUD

RECETARIO SOLIDARIO

Gador
Al Cuidado de la Vida

http://www.gador.com.ar

FEDERACION ARGENTINA
DE CARDIOLOGIA



2009

XXVII CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

BUENOS AIRES 2009

XXVII Congreso Nacional de Cardiología

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

Sede: Sheraton Hotel

Organización Región Bonaerense

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

Estimado Colega:

La Federación Argentina de Cardiología invita a Ud. al XXVII Congreso Nacional de Cardiología, el cual tendrá lugar del 23 al 25 de Mayo de 2009, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fieles a la tradición y la trayectoria de nuestra Institución tenemos como objetivo final, ofrecer una reunión científica Nacional de alto atractivo científico, con marcado perfil docente, fundamentado en nuestra ideología federal: el compromiso con la formación médica continua.

Los esperamos para disfrutar de un excelente Programa Científico, que estará inmerso además, en el característico ambiente de camaradería, integración y confort que brinda desde siempre nuestra Institución.

Presidente Comité Científico
Dr. Ricardo López Santi

Presidente Comité Organizador
Dr. Jorge Pasca

Invitados extranjeros
Listado Preliminar

Robert Califf · Stephen Epstein · Joseph Brugada · Julio Panza · Noel Bairey Merz · Erick Alexanderson Joao Vitola · Mario García · Mani Bañan · Gianni Tognoni · Mario Maranhao · Jorge Vigo · Ximena Grove Carlos Reyes · Miguel Ruano · Douglas Chamberlain · Marta Sofía Lopez Rodríguez Philip Poole Wilson · Barrie Massie · Marco Metra · Fabio Vilas Boas

Actividades destacadas

1. Los Highligths actividades en las que se analizarán los resultados de los principales trials en presentaciones que estarán a cargo de los invitados extranjeros
2. Las Actividades integradas del segundo día en las que distintas subespecialidades abordarán los temas más interesantes de la cardiología
3. Las Plenarias con confrencias magistrales de los referentes internacionales.
4. Las Jornadas de Pediatría, de Emergencias y de Enfermedad de Chagas
5. Los Cursos de RCP e Internet

Fecha Presentación de Resúmenes de Temas Libres:

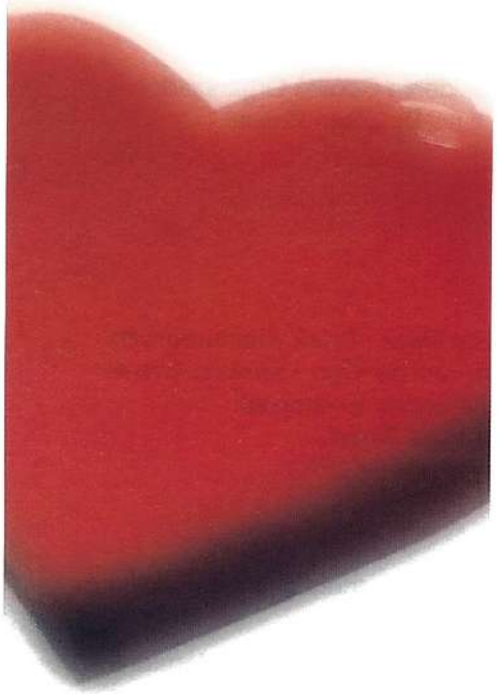
Informamos que los temas libres se recibirán a partir del **1 de agosto de 2008 hasta el 20 marzo de 2009.**

Información General

Secretaría Permanente de la Federación Argentina de Cardiología
Bulnes 1004 - (C1176ABT) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel./Fax: (011) 4866-5910 / 4862-0935 E-mail: ealgan@fac.org.ar / sorg02@fac.org.ar
www.fac.org.ar/cong2009
Para envío de opiniones y sugerencias: opino-cnc2009@fac.org.ar

ATENOLOL GADOR 25/50/100

Antihipertensivo cardioprotector de una sola toma diaria



- El betabloqueante confiable más prescripto en:
  - Hipertensión arterial
  - Enfermedad coronaria
  - Arritmias cardíacas
- Reduce la Hipertrofia Ventricular Izquierda
- Desciende el promedio de proteína C reactiva como predictora de factor de riesgo coronario
- Se administra 1 vez al día
- La mejor relación costo - beneficio

PRESENTACIONES:
ATENOLOL GADOR: envases calendario (MEMORIPAK®) con 14, 28 y 56 comprimidos ranurados conteniendo 100 mg.
ATENOLOL GADOR 50: envases calendario (MEMORIPAK®) con 28 y 56 comprimidos ranurados conteniendo 50 mg.
ATENOLOL GADOR 25: envases calendario (MEMORIPAK®) con 28 y 56 comprimidos ranurados conteniendo 25 mg.

GADOR EN CARDIOLOGÍA

PAMI VALE + SALUD IOMA RECETARIO SOLIDARIO

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

TROKEN

CLOPIDOGREL

EL ANTIAGREGANTE MÁS VENTAJOSO



- Cómoda posología: 1 toma diaria.
- No requiere ajuste de dosis en pacientes añosos o con daño renal.
- Rápido inicio de acción: con la dosis de carga de 300 mg el efecto antiplaquetario se inicia en 1,5 horas y alcanza su efecto completo en 3 horas.

Presentaciones:
Envases por 14 y 28 comprimidos recubiertos.

TROKEN ÚNICO ANTITROMBÓTICO QUE DEMOSTRÓ UNA REDUCCIÓN DE RIESGO ADICIONAL AL TRATAMIENTO DE BASE CON ASPIRINA (1)

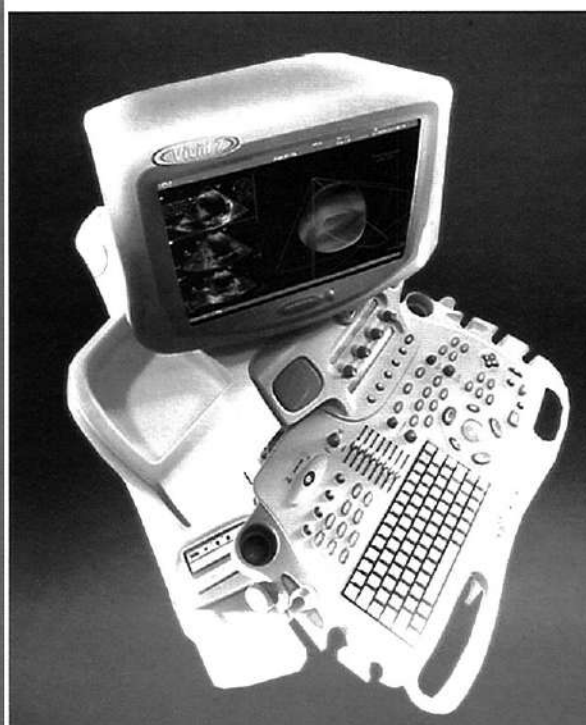
VALE+ SALUD

Recetario Sugerido

Bibliografía:
1) Mehta S et al: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-terms therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. The Lancet, Vol 358, Nº 9280, 2001.

Bagó
Ética al servicio de la salud
www.bago.com.ar
www.troken.com

ECO DOPPLER COLOR
REACONDICIONADOS CON GARANTÍA



GE VINGMED

Vivid 7

Ecocardiógrafo de última generación, considerado en la actualidad el equipo más sofisticado y completo para estudios cardiovasculares con la máxima ergonomía y diseño.

- Tecnología TruScan para la adquisición y almacenamiento de datos digitales crudos.
- QScan: Extrae mayor información diagnóstica (LV Function).
- Modo M Anatómico en tiempo real.
- Tissue Tracking Imaging: Provee cuantificación y fácil visualización regional de la motilidad cardíaca.
- QTVI: Doppler Tisular cuantificado (Opt.).
- QTVI Stress: Mayor precisión y velocidad en el est. de esfuerzo (Opt.).
- Quantitative Contrast Imaging (Opt.).

- DIGIMED S.A. es la empresa que desde 1993 lidera el mercado del Doppler Color Reacondicionado, brindando precio y calidad, pero sobre todo la mejor atención y servicio post venta, determinantes en este equipamiento. Para ello contamos con el mayor plantel de ingenieros y técnicos.
  Y gracias a nuestra experiencia específica y honestidad, podremos ayudarlo a realizar la mejor compra. Como decimos en nuestra Política de Calidad "pensamos que la concreción de una operación comercial debe ser el inicio de una relación de largo plazo mutuamente beneficiosa".
- Equipos certificados por ANMAT, stock permanente, precio y servicio inigualable.
- Sepa usted también porque sus colegas nos recomiendan.



ACUSON 128XP | ACUSON Aspen | GE - VINGMED System FiVe | GE - VINGMED Vivid FiVe | HP Sonos 200



DIGIMED

Giribone 1002 (C1427CAN) - Cap. Fed. (011)4555-3322 Fax:(011) 4551-8377
Of. Córdoba: Ob. Salguero 719 Pso 10 Dto. "B" - Cba. (0351) 15-601-2035 Fax: (0351) 460-3330
Of. Rosario: Mendoza 2860 - Rosario - Sta. Fe (0341) 15-587-5880 Fax: (0341) 437-6227
www.digimed.com.ar **ventas@digimed.com.ar**

SINLIP®

ROSUVASTATINA 5 / 10 / 20 mg



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

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

SINLIP®

ROSUVASTATINA 5 / 10 / 20 mg

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

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



GADOR EN CARDIOLOGÍA

pap

VALE + SALUD

RECETARIO SOLIDARIO

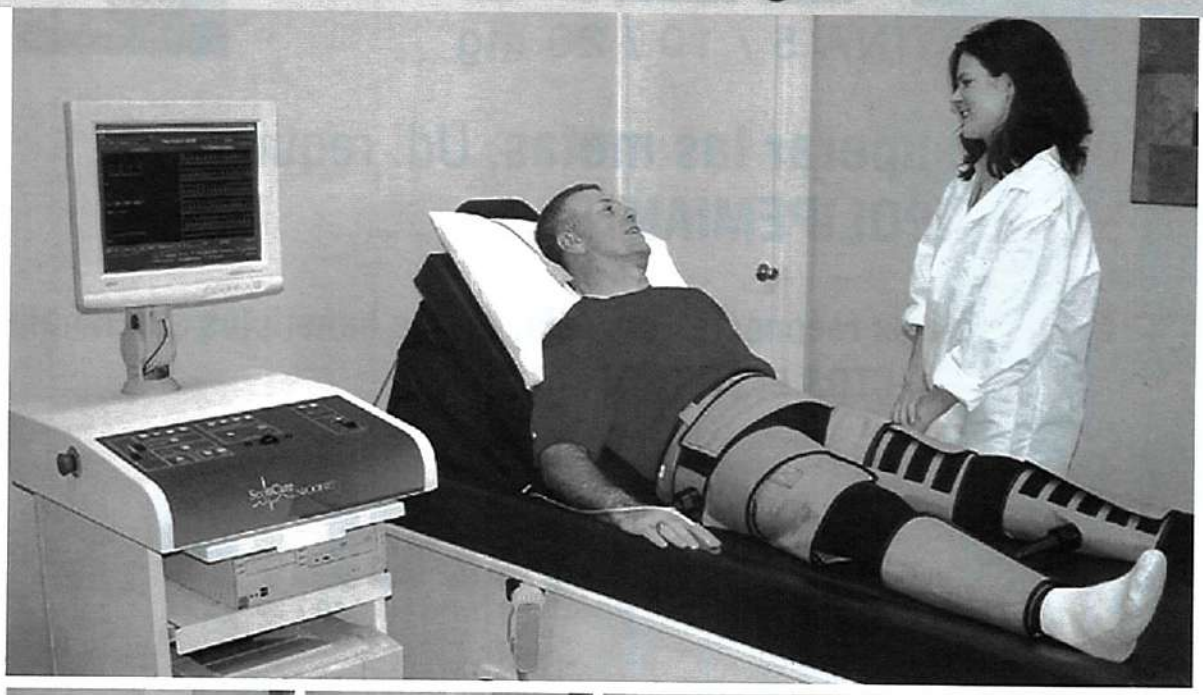
Gador
Al Cuidado de la Vida
http://www.gador.com.ar

27° Aniversario 1981-2008

Cardiosistemas S.R.L

ScottCare

Sistema de Contrapulsación Externa Inteligente NICORE Advantage











NICORE Advantage abre la puerta a nuevas oportunidades de ingresos dirigiéndose al entorno clínico demandante actual.
ScottCare ha diseñado el sistema de Contrapulsación Externa NICORE Advantage con tecnologías inteligentes para dar terapia efectiva é integrar armónicamente sistemas de tecnología de la información, siguiendo las mejoras del paciente y aumentando la eficiencia de los profesionales clínicos.

La Contrapulsación Externa (CPE) es una terapia de cuidado cardíaco probada, segura, efectiva, no invasiva, no farmacológica, de bajo riesgo y sin dolor para el manejo de enfermedades cardiovasculares como la angina de pecho (dolor severo de pecho) y falla congestiva del corazón, llevada a cabo como un tratamiento sin internación en un consultorio ó en una sala común de cualquier institución.
La CPE provee una oportunidad de tratar y mejorar la calidad de vida de pacientes con angina "sin opción" y fallas cardiacas quienes sufren la medicación ó aquellos candidatos a evitar una operación.
Asimismo, 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.

Descripción rápida del procedimiento
El paciente se relaja en un colchón acolchado confortable mientras una enfermera entrenada envuelve las áreas musculares de los muslos, pantorrillas y nalgas con mangas neumáticas similares a los mangos para medir la presión arterial.
Mangueras conectan las mangas a una bomba de aire dentro de la base de la cama.
Cerca de la cama se encuentra la consola controlada por computadora y operada por el profesional.
Tres electródos de ECG son colocados en el pecho del paciente para que la computadora pueda monitorizar el ritmo cardíaco.
Un sensor se coloca en el dedo del paciente para detectar las ondas de pulso.
El paciente no sentirá ningún dolor durante el procedimiento, sólo sentirá la sensación de un abrazo fuerte moviéndose para arriba desde las pantorrillas a los muslos a las nalgas.
Cada ciclo es electrónicamente sincronizado con los latidos del corazón.
Cuando el paciente se relaja y habla con sus visitantes, mira la Tv, escucha música o duerme una siesta, el operador comienza el procedimiento y ajusta la máquina durante el procedimiento que dura una hora.

Cómo trabaja?
Una computadora interpreta el ECG del paciente y provee señales de tiempo que controlan el inflado y desinflado secuencial de las mangas de presión colocadas como un pantalón.
Cada ciclo empieza y termina durante la fase de descanso del latido (diástole).
Como resultado, los vasos sanguíneos son gentilmente comprimidos, y la sangre es forzada a volver al corazón.

Visitenos en el stand 116
WORLD CONGRESS OF CARDIOLOGY

REPRESENTACIÓN EXCLUSIVA Y SERVICIO TECNICO ESPECIALIZADO EN TODO EL PAIS

Conozca todas nuestras marcas y productos en:

www.cardiosistemas.com

Av. Callao 257 1° "H" - (C1022AAO) - Buenos Aires - Argentina
Tel / Fax : (54.11) 4372.9662
ventas@cardiosistemas.com / service@cardiosistemas.com

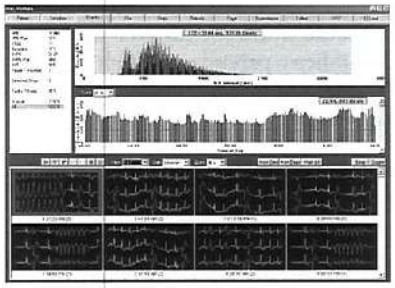
27° Aniversario 1981-2008

Cardiosistemas S.R.L

ROZINN

Equipamiento para Monitoreo Ambulatorio de ECG y Presión Arterial





Sistema de Holter de ECG Rozinn Holter for Windows +

- Permite el procesamiento de Flashcards (RZ153+) y Cassettes (RZ151) (opcional)
- Carga y Analiza un estudio en 45 segundos!
- Fácil de usar
- Detección automática de artefactos
- Análisis de Arritmia Preciso
- Latidos y Tendencias codificados por colores
- Trazado completo del estudio (24, 48 ó 168 hs)
- Variabilidad del Ritmo Cardíaco estadístico y espectral
- Análisis de Marcapasos
- Variabilidad del Ritmo Cardíaco estadístico y espectral
- Mediciones y reportes latido a latido en 12 derivaciones completas
- Análisis del ST y QT en 3 canales
- Múltiples modos de edición: Paginación, Superimposición y Plantillas
- Edición futura y retrospectiva
- Encabezados de Reporte múltiples
- Múltiples formatos de informe (PDF, FDA-XML, HL7, CSV y ASCII)
- Impresión de reportes en Laser Color (cuando se cuenta con impresora Láser Color)
- Estaciones múltiples de corrección en red
- NetScan™ / NetLink™ para transmisión de datos del ECG por Internet
- Grabación de presión de sangre ambulatoria (con el software ABP for Windows)
- Compatible con las normas EMR, HIPAA, SFTP y SHH
- Compatible con Windows XP ó Vista
- Actualizaciones de software permanentes
- Insuperable soporte al cliente, permite soporte remoto para no mover su sistema
- Rozinn by Scotticare una compañía de Berkshire Hathaway, le brinda seguridad
- Presencia Internacional, disponibilidad global



Grabador Digital Rozinn RZ 153+

- Teclado programador para inserción de los datos del paciente.
- Pantalla LCD, muestra ECG y conexión de los electrodos.
- Detección automática de marcapasos en tiempo real.
- Graba 3 ó 12 derivaciones (Rz 153+ 12d).
- Memoria CompactFlash removible.
- Graba 24, 48, 72 hs ó 7 días (R 153+ 7d).
- Rápida transferencia de información y liberación del grabador para su nuevo uso.
- Diseño pequeño y liviano para usar en el cinturón ó en su estuche.
- Modos de grabación múltiples.
- Firmware actualizable.
- Compatible con el standard AAMI EC-38 para diagnóstico de ECG de calidad.
- No comprime la información.



Grabador de Cassette Rozinn RZ 151

- El grabador más vendido del mundo
- Compatible con casi cualquier sistema de holter.
- Configurable para 5 y 7 electrodos.
- Realiza 5 estudios con una sola batería 9V.

Visitenos en el stand 116

WORLD CONGRESS OF CARDIOLOGY



Presurómetro Ambulatorio 24 hs (MAPA) Rozinn RZ 250

- Software para Pc de fácil uso genera é imprime reportes completos, con tendencias y sumarios.
- Realiza Histogramas y Correlaciones de Sistólica, Diastólica y Pulso.
- Transferencia de la información vía Internet.
- Permite comparar 2 perfiles de presión ambulatoria.
- Provee un reporte de la presión arterial por hora.
- Ofrece medias de presión arterial contra mediciones de ritmo cardíaco.
- Pequeño (128 x 78 x 27 mm) y liviano (250 grs con pilas incluídas).
- Rango de medición: Sistólica: 60 mmHg a 290 mmHg / Diastólica: 30 mmHg a 195 mmHg.
- Rango de medición estática: 0 a 300 mmHg.
- Rango de medición del ritmo cardíaco: 20 a 240 BPM.
- Método de Medición: Oscilométrico (no necesita electródos ni micrófonos).
- Precisión: ± 3 mmHg.
- Intervalos de medición: Hasta 30 mediciones por hora.
- Protocolos: 9 grupos de intervalos predefinidos inalterables, y 2 grupos de intervalos configurables por software.
- Capacidad de memoria: 300 mediciones.
- Capacidad de batería: 250 inflados (con mango Standard)
- Alimentación: 2 pilas AA alcalinas ó recargables.

REPRESENTACIÓN EXCLUSIVA Y SERVICIO TECNICO ESPECIALIZADO EN TODO EL PAIS

Conozca todas nuestras marcas y productos en:

www.cardiosistemas.com

Av. Callao 257 1° "H" - (C1022AAO) - Buenos Aires - Argentina
Tel / Fax : (54.11) 4372.9662
ventas@cardiosistemas.com / service@cardiosistemas.com

La Revista de la Federación Argentina de Cardiología es la publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología. Tanto en su edición en papel como en Internet, publica artículos en español sobre cardiología y enfermedades cardiovasculares. Para la preparación de los artículos, la revista se ha adecuado a los requerimientos de *The International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) en su versión más reciente, disponible en www.icmje.org. La Revista publica en distintas secciones: artículos originales, artículos de revisión, editoriales, casos clínicos, imágenes en cardiología y cartas al Editor, además de foros y consensos originados en el propio ámbito institucional.

Edición electrónica

La edición electrónica de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología se publica, en texto completo, en el sitio web de FAC: www.fac.org.ar/revista

Envío de artículos

Todas las contribuciones originales serán evaluadas por revisores expertos designados por los Editores. El envío de un artículo a la Revista de la Federación Argentina de Cardiología implica que es original y que no ha sido previamente publicado ni está siendo evaluado para su publicación en otra revista. El hecho de que los trabajos hayan sido comunicados a Sociedades Científicas o publicados en forma de Resúmenes no es un obstáculo para su publicación. Los editoriales y artículos de revisión se publican por solicitud del Editor. Para su evaluación, los artículos serán enviados por correo electrónico a la dirección edifac@fac.org.ar

El trabajo deberá ser remitido **en archivos adjuntos separados** para cada uno de los siguientes ítems: **Generales.** 1) Nota de cesión de derechos. 2) Página frontal. **Particulares de cada sección.** 3) Resumen en castellano y en inglés. 4) Texto del trabajo con bibliografía. 5) Pie de figuras. 6) Figuras (un archivo por cada figura, exclusivamente en formato JPG). 7) Tablas (un archivo con todas las tablas). **Importante:** en todos los envíos, los archivos deberán ser para PC (no para MacIntosh) y, excepción hecha de las figuras, en formatos .DOC, .RTF (Word) o .SXW (OpenOffice).

Nota de cesión de derechos de publicación. Para que un trabajo pueda ser considerado para su publicación, se deberá enviar una nota por correo electrónico (digitalizada por *scanner*) y por correo postal, que incluirá el título del trabajo, la sección propuesta para su publicación en la Revista, la aseveración de que los contenidos no han sido previamente publicados, y la cesión de los derechos de publicación una vez que el artículo ha sido aceptado. Esta nota estará firmada por todos los autores. Las normas para la autoría se explican *in extenso* en www.icmje.org. Los trabajos admitidos para publicación quedan en propiedad de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología y su reproducción, total o parcial, deberá ser convenientemente autorizada por el Editor.

Página frontal. En este página deberá consignarse:

1. El título del trabajo, sin incluir abreviaturas, y un título abreviado del trabajo que habitualmente no deberá exceder los 80 caracteres.

2. La nómina de autores, incluyendo el primer nombre, las iniciales de los siguientes, y el apellido completo de cada uno.

3. El título o grado académico y/o funciones asistenciales de cada autor.

4. El nombre del hospital o institución donde se realizó el trabajo.

5. El nombre, la dirección postal y el correo electrónico del autor responsable a quien dirigir la correspondencia.

6. Los autores deberán consignar si existe o no conflicto de intereses.

7. Especificar el número total de palabras del resumen y del texto del trabajo.

8. Esta página no debe ser numerada.

Conflicto de intereses. Cuando entre los autores de un artículo y cualquier entidad, pública o privada, pudiera derivarse algún potencial conflicto de intereses, esta circunstancia deberá ser comunicada al Editor.

Etica. Los trabajos que se envían a la Revista de la Federación Argentina de Cardiología para su evaluación deben ser realizados respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, revisada recientemente; www.wma.net/e/policy) y con animales de laboratorio (Sociedad Americana de Fisiología). Los autores de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (en www.icmje.org).

SECCIONES E INSTRUCCIONES GENERALES

La Revista publica artículos originales, artículos de revisión, editoriales, casos clínicos, imágenes en cardiología y cartas al Editor, además de foros y consensos originados en el propio ámbito institucional. Los trabajos se prepararán en formatos .DOC, .RTF (Word) o .SXW (OpenOffice), en papel tamaño A4, con márgenes de 25 mm como mínimo, a doble espacio, en letra tipo Times New Roman o Arial, cuerpo 12. Las páginas serán numeradas abajo y a la derecha, de manera consecutiva, excluyendo la página frontal. Las drogas serán mencionadas por su nombre genérico. Las unidades de peso y medida serán las correspondientes al sistema métrico decimal, en abreviaturas convencionales. Las abreviaturas serán consignadas por primera vez inmediatamente después de la primera aparición de la palabra en el texto.

1. Artículos Originales

Son reportes científicos de los resultados de investigaciones originales, clínicas o básicas, en enfermedades cardiovasculares. El texto debe limitarse a un máximo de 5.000 palabras, excluyendo la página frontal, las referencias bibliográficas, los pies de figuras, las figuras y las tablas. El texto puede ser acompañado con tablas y figuras, y con hasta 100 referencias bibliográficas. Debe ser acompañado con un resumen estructurado de 250 palabras, con 3 a 5 palabras clave. El artículo seguirá el siguiente orden: a) página frontal; b) resumen estructurado en castellano y en inglés, con entre 3 y 5 palabras clave; c) texto con bibliografía; d) pies de figuras (opcional); e) figuras (opcional); f) tablas (opcional).

Resumen estructurado en castellano e inglés. Cada trabajo se enviará acompañado por un resumen de hasta 250 palabras, en castellano y en inglés, que incluirá el título del trabajo. Este resumen consignará, sin utilizar abreviaturas ni referencias bibliográficas, los objetivos del estudio o investigación, material y métodos, resultados y conclusiones. Ambos resúmenes incluirán entre 3 y 5 palabras clave.

Texto del trabajo con bibliografía. Cada una de las secciones que integran el artículo se iniciarán en página aparte. El trabajo deberá ser estructurado en las siguientes secciones: 1) introducción; 2) material y método; 3) resultados; 4) discusión; 5) conclusiones; 6) reconocimientos); 7) referencias bibliográficas.

1) **Introducción.** Explica brevemente los fundamentos y objetivos del trabajo.

2) **Material y método.** Describe las características de los procedimientos empleados en el trabajo, el análisis estadístico y la aprobación del Comité de Etica correspondiente.

3) **Resultados**. Deben presentarse en el texto en secuencia lógica, sin repetir la información proporcionada por tablas y figuras.

4) **Discusión**. Expone los resultados en relación con las hipótesis del trabajo y con la bibliografía especializada.

5) **Conclusiones.** Menciona los principales hallazgos y la información nueva aportada por el estudio.

6) **Reconocimientos**. Incluye agradecimiento o mención de los colaboradores que, sin ser autores, realizaron una genuina contribución al trabajo ya sea con asistencia técnica, apoyo logístico o ayuda financiera.

7) **Bibliografía.** Se citará en secuencia numérica consecutiva, según su orden de aparición en el texto. Para la referencia de revistas médicas se utilizarán las abreviaturas que aparecen en el *Index Medicus: List of Journals Indexed*, que se encuentra disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch_help.html#Journalists. No se incluirán en las citas bibliográficas comunicaciones personales, manuscritos o cualquier otro dato no publicado. Todos ellos, sin embargo, pueden ser incluidos, entre paréntesis, en el texto. Si se citan *abstracts*, se los debe identificar con (abstract) colocado después del título del trabajo.

Para la **referencia de revistas médicas** se escribirá, en primer término, el apellido y las iniciales de los nombres de los autores (sin puntos entre ellas); cuando estos fueran más de seis se mencionarán sólo los seis primeros, añadiendo la partícula latina "et al". Luego el título del trabajo. Luego de punto seguido, el nombre de la publicación/revista, según abreviatura del *Index Medicus*, y el año de publicación. Luego de punto y coma, el número de volumen, dos puntos y la página inicial y final del trabajo citado, separadas por un guión. *Por ejemplo*: Priori SG, Barhanin J, Hauer RN, Haverkamp W, Hongsma HJ, Kleber AT et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management (Parts I and II). Circulation 1999; 99: 518-528.

Para la **referencia de un capítulo de libro** se citarán: autores del capítulo, título del capítulo, autores del libro, título del libro, edición, ciudad, editorial, año y páginas del capítulo. *Por ejemplo*: Rennke HG, Anderson S, Brenner BM: The progression of renal disease: Structural and functional correlations. *En*: Tisher CC, Brenner BM (eds): Renal pathology with clinical and functional correlations (2nd ed). Philadelphia, JP Lippincott Co 1994; pp 116-142.

Para la **referencia de un libro** se debe escribir: autores, título, edición, ciudad, editorial, año y páginas. *Por ejemplo*: Tisher CC, Brenner BM: Renal pathology with clinical and functional correlations (2nd ed). Philadelphia, JP Lippincott Co 1994; pp 116-142.

Para la **referencia de un artículo de revista en formato electrónico** debe escribirse, *por ejemplo*: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [revista electrónica] 1995; 1 (1) [consultado 05-06-1996]. Disponible en: http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm

Pie de figuras. Los pies de figuras se incluirán en hoja aparte. Al final se identificarán las abreviaturas empleadas, por orden alfabético. Las figuras no incluirán datos que permitan conocer la procedencia del trabajo o la identidad del paciente. Las fotografías de personas deben ser realizadas de manera que no sean identificables; caso contrario se adjuntará el consentimiento de su uso por parte de la persona fotografiada.

Figuras. Las figuras correspondientes a gráficos y dibujos serán enviadas exclusivamente en formato .JPG, utilizando el color negro para líneas y texto, con una resolución no inferior a 300 dpi. El tamaño de las figuras no debe superar las dimensiones de 20,3 por 25,4 centímetros, aunque se prefiere el tamaño estándar de 12,7 por 17,8 centímetros. Las figuras deben ser numeradas consecutivamente, con números arábigos, de acuerdo con su orden de aparición en el texto. Cada figura será enviada en archivo adjunto y separado, colocando el número de figura correspondiente en el nombre del archivo. Las letras, símbolos y demás caracteres deben ser de tamaño suficiente para una clara identificación. Los detalles especiales se señalarán con flechas, utilizando para esto y para cualquier otro tipo de símbolo el trazado de máximo contraste respecto de la figura.

Tablas. Las tablas serán numeradas con números arábigos de acuerdo con su orden de aparición en el texto. Cada tabla incluirá un breve título en su parte superior. Las tablas deben ser comprensibles por sí mismas, sin necesidad de acudir al texto, y no excederán el tamaño de una página de la Revista. Las abreviaturas utilizadas deben ser identificadas al pie de cada tabla. Para confeccionar las tablas se las deberá insertar y seguir los pasos indicados por el procesador de texto en uso.

Imágenes en color, videos, audios, programas (*software*). Los artículos de la Revista pueden incluir imágenes en color, videos, audio y programas informáticos (*software*), los cuales serán publicados en la versión electrónica en www.fac.org.ar/revista (en direcciones que serán explicitadas en la versión en papel).

1. **Imágenes en color**. a) Exclusivamente en formato JPG (no incluirlas en un archivo de texto). b) La resolución debe ser de hasta 300 dpi y no menor de 150 dpi. c) El tamaño debe ser de hasta 800 por 600 pixels. d) Se enviará un archivo por cada figura.

2. **Video**. Hay tres posibilidades. a) Formatos .AVI, .MPG, .MPEG, .WMV. b) Formato .GIF animado, como opción para archivos grandes. c) Archivos de Flash, exclusivamente en formato .FLA. En todos los casos, cada archivo debe tener un tamaño máximo de 10 MB; si son mayores, subdividirlos.

3. **Audio**. a) Los formatos deben ser WAV, .MP3 o .WMA. b) El sonido debe ser monoaural (no estéreo).

4. **Programas informáticos** (*software*). a) Los archivos deben ser enviados compactados en formatos .RAR o .ZIP. b) Deben ser acompañados por instrucciones claras y completas acerca de la instalación y ejecución.

5. En todos los casos, si el archivo o la suma de los archivos resultantes fuera mayor de 5 MB, enviar el material en un CD o DVD, por correo convencional certificado a CETIFAC, Courreges 40, 3100 Paraná, Entre Ríos, Argentina.

6. En caso de dudas o incovenientes, consultar a CETIFAC cetifac@fac.org.ar

2. Casos clínicos

Se aceptará la comunicación de casos clínicos cuando se consideren de real interés en relación con el aporte científico que representen. En esta sección se podrán consignar hasta seis autores. El caso clínico incluirá: a) página frontal; b) resumen no estructurado en español e inglés (menos de 200 palabras), con 3-5 palabras clave; c) texto del caso, que incluirá: introducción, presentación del caso clínico, discusión y bibliografía; d) pies de figuras (opcional), figuras (opcional) y tablas (opcional). El texto se limitará a 2.500 palabras, excluyendo la página frontal, las referencias bibliográficas, los pies de figuras, las figuras y las tablas. Se pueden incluir un máximo de tres figuras y tres tablas. La bibliografía, pies de figuras, figuras y tablas deberán adecuarse a las normas ya descriptas para los artículos originales. Las **comunicaciones breves** (reportes de un solo caso) seguirán un estilo similar al descripto para casos clínicos, aunque se puede prescindir del resumen no estructurado, de la introducción y de la bibliografía. No deberán exceder las 2.000 palabras.

3. Revisiones. Actualizaciones

Los artículos de revisión y actualización serán solicitados por los editores a expertos en los temas de su especialidad. No obstante, en determinados casos podrán considerarse los artículos no solicitados que se remitan, en la medida que los editores consideren su publicación de especial interés y relevancia. Las revisiones deberán incluir: a) página frontal; b) resumen no estructurado en español e inglés (menos de 250 palabras), con 3-5 palabras clave; c) texto de la revisión con bibliografía; d) pies de figuras (opcional), figuras (opcional) y tablas (opcional). La bibliografía, pies de figuras, figuras y tablas deberán adecuarse a las normas ya descriptas para los artículos originales. Se incluirán en esta sección los **Consensos, Guías** y **Foros** elaborados por los comités científicos de la Federación Argentina de Cardiología o por grupos de expertos, los cuales deberán cumplir con los lineamientos especificados para esta sección.

4. Imágenes en Cardiología

Pueden corresponder a radiografías, electrocardiogramas, ecografías, angiografías, tomografías computadas, resonancia nuclear magnética, microscopia óptica o electrónica, etcétera. Dichas imágenes deben ser ilustrativas o relevantes desde el punto de vista diagnóstico o clínico, e irán acompañadas de un texto explicativo con la información de mayor importancia, el cual no excederá las 300 palabras. Puede acompañarse de hasta cinco citas bibliográficas (opcional) y no incluirá pies de figuras. Las imágenes deberán permitir una reproducción adecuada e incluir flechas indicadoras en caso necesario. Las imágenes publicadas serán impresas en blanco y negro, y podrán verse en color en la versión electrónica *online*. Todos los símbolos contenidos en las imágenes se explicarán adecuadamente en el texto. Las imágenes en cardiología deberán incluir: a) página frontal; b) texto explicativo; c) figuras (hasta un máximo de tres). La bibliografía y las figuras deberán adecuarse a las normas ya descriptas para los artículos originales.

5. Cartas al Editor

Estarán referidas preferentemente a artículos publicados en la Revista. Tendrán una extensión máxima de 1.000 palabras, pudiendo contener hasta cinco citas bibliográficas. La bibliografía deberá adecuarse a las normas ya descriptas para los artículos originales.

6. Editoriales

La oportunidad y las eventuales características de los editoriales quedan a exclusivo criterio de los Editores de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología.

7. Otros artículos

En esta sección podrán incluirse comentarios bibliográficos, semblanzas o recordatorios, temas de interés cardiológico, herramientas de docencia para la certificación y recertificación, etcétera. La publicación de estas secciones quedará a criterio de los Editores. Los textos no deberán superar las 1.500 palabras.

EVALUACION Y ACEPTACION DE ARTICULOS

Cada artículo recibido será examinado por el Comité de Redacción y por uno o dos revisores designados. Luego de esa revisión se notificará al autor responsable sobre la aceptación (con o sin correcciones y cambios) o el rechazo del manuscrito. Los Editores de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología se reservan el derecho de introducir todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación, con conocimiento de los autores.

PELMEC® duo

Amlodipina + Benazepril

2,5/10 - 5/10 - 5/20 mg



DOS VIAS CON UN MISMO FIN...

...EL MEJOR CONTROL DE SU

PACIENTE HIPERTENSO

SINERGIA ANTIHIPERTENSIVA

- ✓ Principios activos con mecanismos de acción complementarios.
- ✓ Mayor eficacia antihipertensiva, extendida durante 24 horas.
- ✓ Protección ampliada sobre órganos blanco.
- ✓ Dosis menores de cada fármaco que las requeridas en monoterapia.
- ✓ Menor incidencia de efectos adversos.

130 AÑOS
Al servicio de la salud
CASASCO

PAMI 30% Descuento

VALE+ SALUD

www.casasco.com.ar

AHORA

Filten® 50

CARVEDILOL 50 mg

EL BETABLOQUEANTE DE ÚLTIMA GENERACIÓN



Filten®

CARVEDILOL 3,125 - 6,25 - 12,5 - 25 - 50 mg

Antihipertensivo - Antianginoso - Tratamiento de la ICC

- Con el respaldo y liderazgo de Gador en Betabloqueantes

Vivir bien el futuro

Protege y prolonga la vida de sus pacientes

- Reduce el riesgo de mortalidad y hospitalizaciones
- Reduce el riesgo de muerte en pacientes post IAM con DVI
- Beneficia el perfil lipídico en pacientes con HTA e IC

PRESENTACIONES:
FILTEN® 3,125 - 6,25 - 12,5 - 25 mg: Envases con 28 y 56 comprimidos.
FILTEN® 50 mg: Envases con 28 comprimidos.

GADOR EN CARDIOLOGÍA

VALE + SALUD · IOMA · RECETARIO SOLIDARIO

Gador
Al Cuidado de la Vida

http://www.gador.com.ar