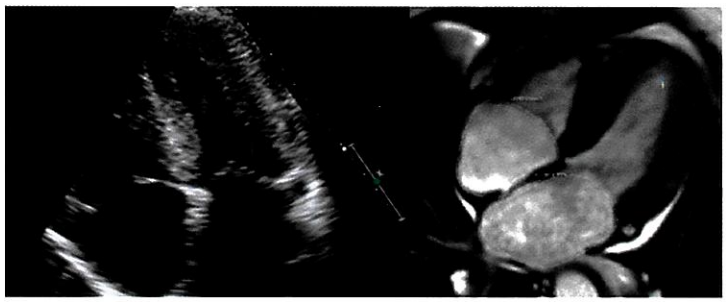
REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

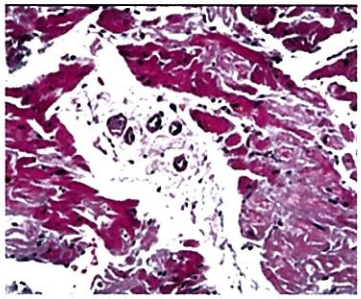
Publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología

Vol. 44 | N° 4
Octubre - Diciembre
2015

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

Versión impresa:
ISSN 0326-646X





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

Full English text available

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

EDITORIAL
Trombosis. Principal causa global de morbimortalidad. *Alicia Blanco y col*

ARTÍCULO DE OPINIÓN
Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada: Efectos cardiovasculares del entrenamiento físico. *Eduardo Rivas Estany*

ARTÍCULOS DE REVISIÓN
Que hay de nuevo en la terapia de resincronización en insuficiencia cardíaca
Freddy Del-Carpio Muñoz y col

Estratificación de riesgo mediante variables eléctricas en insuficiencia cardíaca
Gabriel Salica

ARTÍCULOS ORIGINALES
¿Es diferente el tratamiento antitrombótico en pacientes con síndromes coronarios agudos con y sin supradesnivel del segmento ST?
Marcelo Trivi y col

Evaluación de calidad atención del infarto agudo de miocardio. *Ariel Fernández y col*

Protocolo de manejo de la unidad de diagnóstico intensivo en insuficiencia cardíaca
Roberto Campos y col

CASOS CLÍNICOS
Tratamiento endovascular de la oclusión aórtica aguda. A propósito de un caso
Luis García-Nielsen y col

Fenómeno de fatiga, en una vía accesoria manifiesta, luego de la aplicación de radiofrecuencia. *Oscar Pellizzón y col*

Amiloidosis cardíaca simulando una miocardiopatía hipertrófica
Marcia Cortes y col

IMÁGENES
Aneurisma gigante de aorta torácica descendente complicado con ruptura. *María Paula Dumas y col*

Bloqueo interauricular avanzado y QRS fragmentado en la miocarditis chagásica crónica
Oscar Pellizzón y col

@ EXCLUSIVO ONLINE
Síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST
Comité Cardiopatia Isquemica de la Federación Argentina de Cardiología

ARTERIOSAN

AMLODIPINA

Eficaz control de la hipertensión arterial (HTA)

ARTERIOSAN PLUS

AMLODIPINA + BENAZEPRIL

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

ARTERIOSAN COMPUESTO

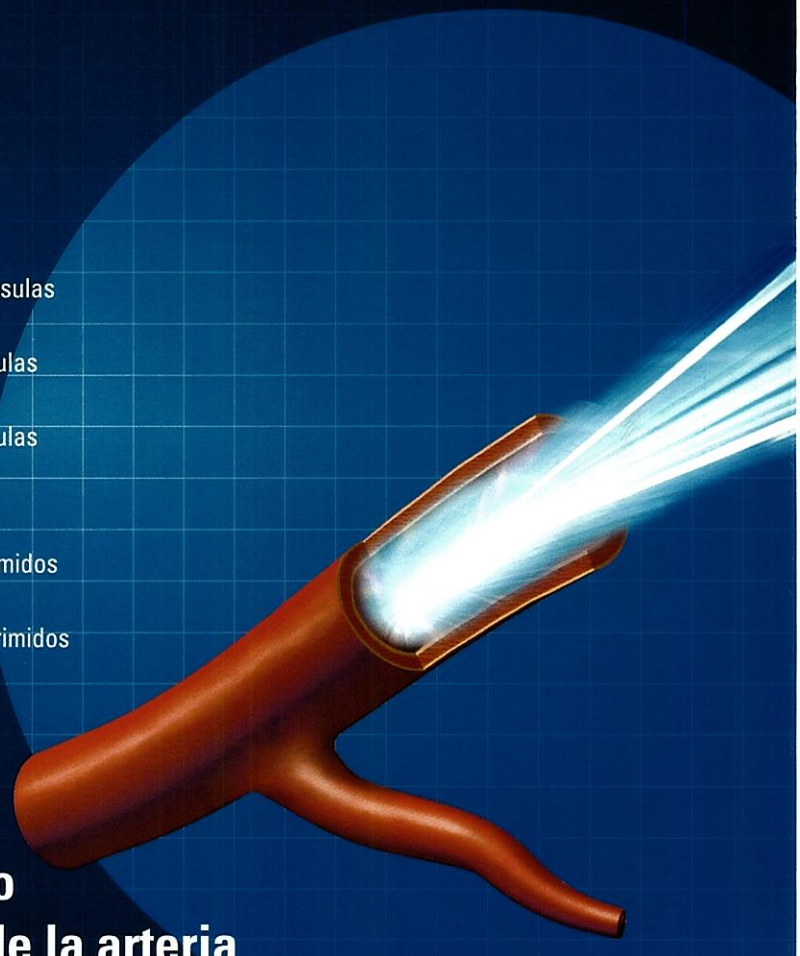
AMLODIPINA + LOSARTÁN

Óptimo control antihipertensivo en un solo comprimido

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

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

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



El bloqueador de calcio que favorece la salud de la arteria

RENOVANDO EL CORAZÓN

CARDIO BERNABO

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

Laboratorios Bernabó
www.laboratoriosbernabo.com

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Volúmen 44 Nº 4
Octubre - Diciembre 2015
ISSN 0326-646X

Autoridades de la Revista

Editor Jefe
- Hector Luciardi
  UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Editores Asociados
- Daniel Piskorz
  Sanatorio Británico de Rosario
- Luis Guzmán
  UNC-Universidad Nacional de Córdoba
- Armando Pacher
  UNER-Universidad Nacional de Entre Ríos

Editor del Suplemento de HTA
- Daniel Piskorz
  Sanatorio Británico de Rosario

Editores Consultores
- Gianni Tognoni
  Instituto Mario Negri de Milán. Italia
- Juan Badimón
  Mount Sinai de Nueva York. USA

Gerente Editorial
- Raúl Bevacqua
  UBA-Universidad Nacional de Buenos Aires

Comité Editorial Nacional

Luis Aguinaga
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Raúl Altman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Carlos Becker
UNL-Universidad Nacional del Litoral

Juan Beloscar
UNR-Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe

Mario Bendersky
UNC-Universidad Nacional de Córdoba

Sofía Berman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Julio Bono
Sanatorio Allende. Córdoba

Edmundo Cabrera Fisher
CONICET-UBA- Universidad Nacional de Buenos Aires

Horacio Cingolani
CONICET-UNLP- Universidad Nacional de La Plata

Eduardo Conci
Instituto Modelo de Cardiologia. Córdoba

Daniel Corsiglia
UNLP-Universidad Nacional de La Plata

Carlos Cuneo
Instituto de Prevencion Cardiovascular. Salta

Sergio Chain
Centro Radiologico Mendez Collado. Tucumán

Fernando de la Serna
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Rafael Diaz
ECLA-Estudios Clinicos de LatinoAmerica

Adrián D'Ovidio
UCC-Universidad Catolica de Cuyo

Eduardo Escudero
UNLP-Universidad Nacional de La Plata

Fernando Faccio
UNL-Universidad Nacional del Litoral

Eduardo Farias
UNN-Universidad Nacional del Nordeste

Gabriela Feldman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Francisco Femenia
Hospital Español. Mendoza

Arturo Fernandez Murga
Isntituto de Cardiologia. Tucumán

Jorge Garguichevich
Sanatorio Los Arroyos. Rosario

Lilia Lobo Marquez
Isntituto de Cardiologia. Tucumán

Roberto Lombardo
UNER-Universidad Nacional de Entre Ríos

Hugo Londero
Sanatorio Allende. Córdoba

Ricardo Lopez Santi
Hospital Italiano de La Plata

Alberto Lorenzatti
Instituto Medico DAMIC. Córdoba

Stella Macin
UNN-Universidad Nacional del Nordeste

Felipe Martinez
UNC-Universidad Nacional de Córdoba

José Milei
UBA-Universidad Nacional de Buenos Aires

Juan Muntaner
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Marcelo Orias
Instituto de InvestigacionMercedes y Martin Ferreyra. Córdoba

Raúl Ortego
UNM- Universidad Nacional de Mendoza

Jorge Pasca
UBA-Universidad de Buenos Aires

Eduardo Perna
Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes

Sergio Perrone
UCA-Universidad Catolica Argentina

Ricardo Pichel
UF-Universidad Favaloro. Buenos Aires

Domingo Pozzer
Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes

Aldo Prado
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Hugo Ramos
UNC-Universidad Nacional de Córdoba

José Luis Ramos
Hospital Italiano. Rosario

Alberto Robredo
Hospital Publico Materno Infantil. Salta

Ricardo Rondeross
UNLP-Universidad Nacional de La Plata

José Sala
Instituto Modelo de Cardiologia. Córdoba

Alberto Sampaolesi
UCC-Universidad Catolica de Córdoba

Felipe Somoza
Hospital Materno Neonatal. Córdoba

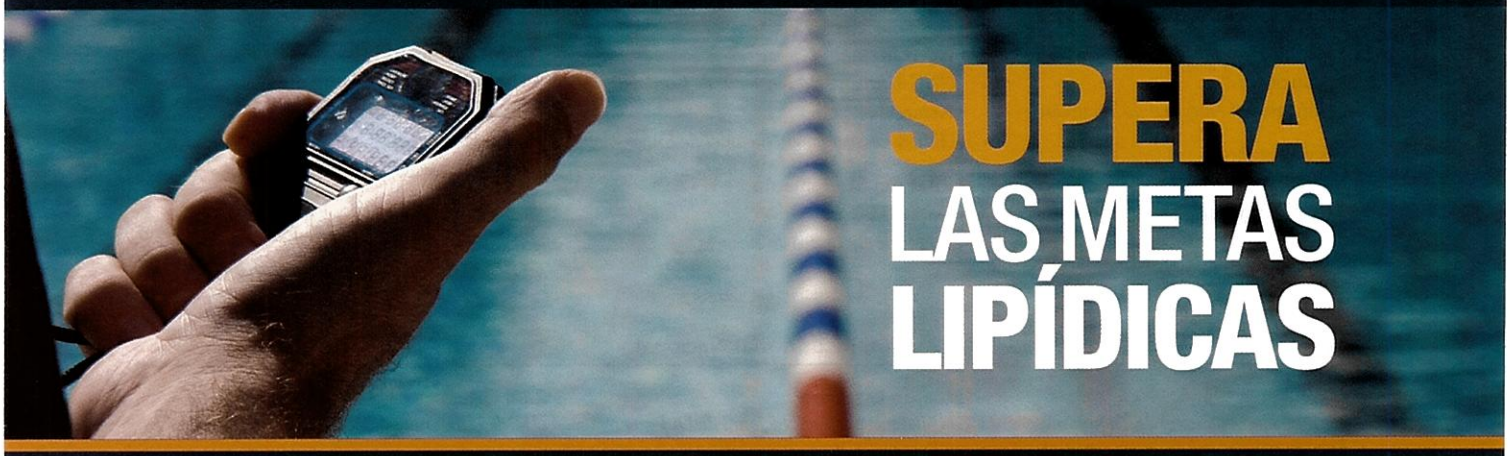
Walter Stoerman
CIMAC-Centro Integral de Medicina de Alta Complejidad

Miguel Tibaldi
UCC- Universidad Catolica de Córdoba

Jorge Vilarriño
Instituto Fleni. Buenos Aires

REOVEX

ROSUVASTATINA



SUPERA LAS METAS LIPÍDICAS

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

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

30 comprimidos recubiertos ranurados

pami INSSJP 50% IOMA Recetario Solidario PAP Programa de ayuda al paciente

Información completa para prescribir

Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)

Baliarda

Vida con salud

www.baliarda.com.ar

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Volúmen 44 Nº 4
Octubre - Diciembre 2015
ISSN 0326-646X

Comité Editorial Internacional

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

Comité de Honor

Carlos Baudino (*Córdoba*)
Raul Breglia (*Córdoba*)
Luis de la Fuente (*Buenos Aires*)
Julio de la Riva (*Córdoba*)
Sergio Hauad (*Tucumán*)
Juan Carlos Linares Casas (*Rosario*)
Emilio Kuschnir (*Córdoba*)
Juan Plastino (*La Plata*)
Adolfo Poliche (*Tucumán*)
Osvaldo Robiolo (*Rosario*)

Autoridades Mesa Directiva 2015

Presidente
Gustavo Hernán Cerezo

Vicepresidente 1º
Narcisa Gutiérrez

Vicepresidente 2º
Daniel Piskorz

Secretario
Augusto Vicario

Pro-Secretario
Alejandro Amoroso

Tesorero
Fernando Ferraro

Pro-Tesorero
Sebastián Araujo

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

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

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

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

Propiedad intelectual Nº 157282

Gerencia Editorial: *Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (011) 4866 5910 / (011) 4862 0935. revista.fac.org@gmail.com.* **Editorial FAC:** *edifac@fac.org.ar* / **Editor:** *hectorlucasluciardi@gmail.com* / **www.revistafac.org.ar. Gerente Editorial:** *Raúl J. Bevacqua*. **Diseño:** *Carolina Cugliandolo*
Tirada de esta edición: *5.000 ejemplares.* *Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista.*

Línea Cardiología

RAFFO

Tu Corazón en buenas manos

Nabratín
Clopidogrel

Nabila
Nebivolol

NOSTER
AMLODIPINA \ VALSARTAN

NOSTER D
AMLODIPINA / VALSARTAN / HCTZ

Alpertan
Valsartan

Alpertan D
Valsartan - HCTZ

COLMIBE
atorvastatina / ezetimibe

LIPIFEN
Atorvastatina

AMUPRUX
Bivalirudina

www.raffo.com.ar

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

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

RAFFO

Boston Scientific

Advancing science for life™

Lotus™ Valve System

The Power of Control



Indications, contraindications, warnings and instructions for use can be found in the product labeling supplied with each device. Information for the use only in countries with applicable health authority product registrations. Information not meant for distribution in France, Japan and the USA.

© 2014 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved. IC-237101-AA APRIL2014

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

Triage® SYSTEM

TRIAGE CARDIAC PANEL

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

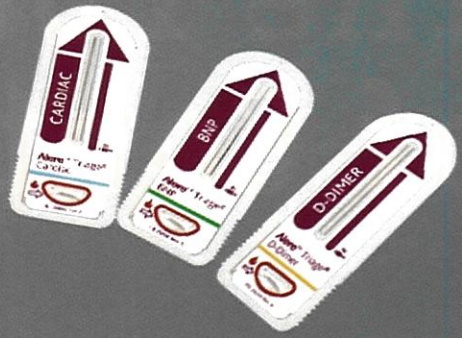
rápido, informa en **15'** rápido, informa en



Otros dispositivos Triage:

Triage BNP
Clasifica y mide la severidad de insuficiencia cardíaca.

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



Alere™

www.alere.com.ar

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

SYNERGY™

Sistema de Stent Coronario de Platino Cromo con Everolimus

Boston Scientific

Advancing science for life™



"¿Menos exposición a la radiación utilizando la última tecnología en Stents?"

Debido al diseño mejorado y la mayor visibilidad del stent Synergy, los procedimientos realizados con un stent Synergy podrían ser más rápidos y, de esa manera, el médico estaría menos expuesto a la radiación.

* Stents de 2,5 mm x 28 o 30 mm sometidos a ensayo. n=3 Los resultados de las pruebas en banco no necesariamente indican el rendimiento clínico. Las mediciones promedio del perfil de cruce del stent y del exterior distal corresponden a un producto de 2,5 mm. Datos de SYNERGY Limited Market Evaluation Case Reports. Nov 2012 – May 2013. Datos archivados de Boston Scientific. Indicaciones, contraindicaciones, advertencias e instrucciones de uso pueden ser encontradas en la etiqueta del producto suministrada con cada dispositivo. Información para uso en países con registros de productos de la Autoridad de Salud aplicable.

® 2014 Boston Scientific Corporation y Afiliados. Todos los Derechos Reservados.

Filten® LP

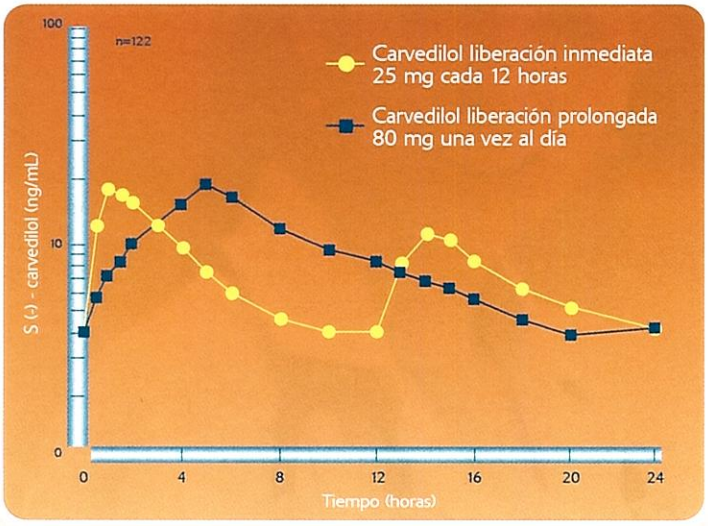
CARVEDILOL 10-20-40-80 MG

75 Gador 1940-2015

MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Primer carvedilol en microgránulos de liberación prolongada

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



Molécula aprobada por FDA



- Eficacia sostenida y control de la HTA durante las 24hs.[1]

- Tabla de equivalencias a Filten®LP[2]

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

TOMA 1 DIARIA

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

pami 60% INSSJP · IOMA · RECETARIO SOLIDARIO

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

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO *Compromiso Argentino*

GADOR EN CARDIOLOGÍA

Gador *Al Cuidado de la Vida*

http://www.gador.com.ar

AYUDA AL CUERPO A DESHACERSE DE SUS IMPUREZAS



FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

EL AGUA DE BAJO SODIO

GLACIAR
BAJO CONTENIDO DE SODIO

NUESTRA LÍNEA DE TENSIÓMETROS DIGITALES

CITIZEN
Micro HumanTech

SEMIAUTOMÁTICOS



CH-308

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



CH-311

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

AUTOMÁTICOS DE MUÑECA



CH-605

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



CH-618

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



CH-657

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

AUTOMÁTICOS DE BRAZO



CH-452

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



CH-456

- Con Guarda brazalete.
- Detector de movimiento.



CH-453

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

Certificados y avales:

CERTIFICADO FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA cardio

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

➤ *¡Seguinos!*
/SILFABARGENTINA

SILFAB
CUIDAMOS TU SALUD

www.silfab.com.ar

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

ROSUVAST

rosuvastatina

Una categoría superior en estatinas, con máxima efectividad.



Rosuvast 10 mg: comprimidos x 14, 28 y 56.
Rosuvast 5/20/40 mg: comprimidos x 28.

Programa de Ayuda al Paciente Bagó

EN VADEMECUM pami 50%

EN VADEMECUM IOMA

Composición: Cada comprimido recubierto contiene: Rosuvastatina 5, 10, 20 ó 40 mg. Acción Terapéutica: Inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Indicaciones: Hiperlipidemia y Dislipidemia Mixta. Hipertrigliceridemia. Disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III). Hipercolesterolemia Familiar Homocigota. Enlentecimiento de la Progresión de la Aterosclerosis. Prevención de eventos cardiovasculares. Posología: 5 a 40 mg una vez por día por vía oral, con o sin alimentos; 40 mg, solo si no se alcanza el objetivo de colesterol-LDL con 20 mg. Dosis inicial habitual: 10 mg/día. Marcada hiperlipidemia y objetivos terapéuticos agresivos, dosis inicial: 20 mg. Los niveles lipídicos deben analizarse dentro de las 2 a 4 semanas y la dosis debe ajustarse. Hipercolesterolemia familiar homocigota: dosis inicial 20 mg/día. Pacientes asiáticos: dosis inicial 5 mg/día. Con ciclosporina: limitar dosis a 5 mg /día. Con lopinavir y ritonavir: limitar dosis a 10 mg/día. Con niacina o fenofibrato: reducir la dosis. Con gemfibrozil: 10 mg/día. Insuficiencia renal severa (no en hemodiálisis): inicial: 5 mg; no exceder 10 mg/día. Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente; enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas séricas; embarazo y lactancia. Advertencias y Precauciones: Se recomiendan pruebas de función hepática antes y a las 12 semanas del inicio o al aumentar la dosis y semestralmente. Casos de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda debido a mioglobinuria, que aumentan con la dosis más alta. Precaución en pacientes con factores predisponentes para miopatía (deterioro renal, edad avanzada, hipotiroidismo tratado inadecuadamente). Discontinuar si se observan niveles elevados de creatina quinasa, o si se diagnostica o se sospecha una miopatía o si se presenta una condición aguda (por ejemplo, sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos severos, convulsiones no controladas). Advertir al paciente que informe de inmediato dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, malestar o fiebre. Precaución con anticoagulantes cumarínicos, ketoconazol, espironolactona, y cimetidina. Considerar reducción de dosis en caso de proteinuria y/o hematuria persistentes inexplicables. Interacciones: Antiácido combinado de hidróxido de magnesio y aluminio: ingerir al menos 2 horas después de Rosuvast. Reacciones adversas: Anormalidades de las enzimas hepáticas, rabdomiólisis con mioglobinuria y falla renal aguda y miopatía (incluyendo miositis). Condujeron a la discontinuación: náusea, mialgia, dolor abdominal. Informadas con mayor frecuencia (≥2%): cefalea, mialgia, dolor abdominal, astenia, náuseas. Post-comercialización: artralgia, hepatitis, ictericia y pérdida de la memoria. Presentaciones: Rosuvast 10: Envases conteniendo 14,28 y 56 comprimidos recubiertos. Rosuvast 20: Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos. Rosuvast 5 y 40: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.203
Información completa para prescribir: consultar el prospecto (www.bago.com.ar) o comunicarse con Laboratorios Bagó S.A. – Información de Productos Departamento Médico: (011) 4344-2216 infoproducto@bago.com.ar

AstraZeneca
El poder de la ciencia

Bagó

VASEXTEN

LOSARTAN 50 mg - 100 mg

VASEXTEN-D

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



Mejor control de la presión arterial

PRESENTACIONES:

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

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

RENOVANDO EL CORAZÓN

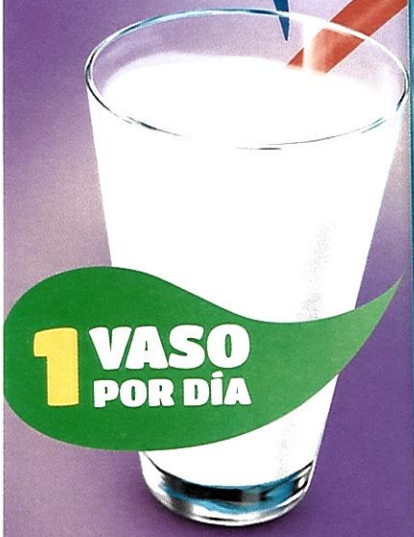
CARDIO BERNABO

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

Laboratorios Bernabó
www.laboratoriosbernabo.com

SereCol3

Fitoesteroles
+
Omega 3
+
Extra Calcio
Natural



1 VASO POR DÍA







FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

LA SERENISIMA
la verdad láctea

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

Dos anclas

Light

SAL LIGHT DOS ANCLAS,

EL SABOR DE UNA VIDA MÁS SANA!



WWW.DOSANCLAS.COM.AR

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

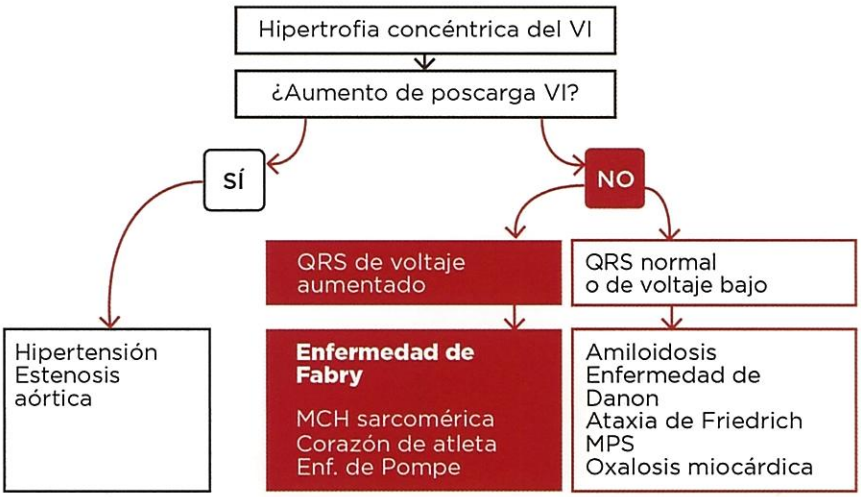


La Enfermedad de Fabry es un trastorno de acumulación lisosomal, originado por la deficiencia de α-galactosidasa A, que conduce a la alteración funcional de distintos sistemas y órganos, entre ellos el sistema cardiovascular. [1,2]

Signos & síntomas: [3]

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

Diagnóstico diferencial de HVI





Diagnóstico temprano

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

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

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

Shire

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

ARG/C-AP/KOM/REF/15/0025 Febrero 2015 Material exclusivo para médicos matriculados

NICORVAS

valsartan 80/160 mg

MÁXIMA PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR

Un buen antihipertensivo no debería permitir que se deterioren

Ni corazón, Ni vasos



UNA TOMA DIARIA



- NICORVAS REDUCE EFICAZMENTE la presión arterial elevada.
- NICORVAS FAVORECE LA PRODUCCIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO protege la pared arterial.
- NICORVAS FAVORECE LA ADHERENCIA del paciente al tratamiento.
- NICORVAS BRINDA UNA DOSIS FLEXIBLE adaptable a cada paciente.



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

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

Recetario Solidario

Linea Cardiometabolismo

TEMIS LOSTALO
Excelencia farmacéutica

QUESO
Saint Paulin Light

SIN SAL AGREGADA

TE AYUDAMOS A PROTEGER TU SALUD CARDIOVASCULAR

50% menos grasa*

30% menos calorías*



* que el Saint Paulin traidicional

FÁCIL DIGESTIÓN
USO PARA DIVERSAS PREPARACIONES

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

LA SERENISIMA la verdad láctea

PINER

BODEGA
PASTOR MANFREDI



PRIMERA MARCA MUNDIAL

Nacida en Argentina de vinos varietales con Poder Antioxidante Total Certificado

Avalado por
FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

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

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

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

www.vinospiner.com.ar

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

Glucemix
Vildagliptin

Glucemix Met
Vildagliptin + Metformina

Un nuevo abordaje en el tratamiento de la Diabetes tipo 2





EN VADEMECUM pami 50%

Presentaciones:
Glucemix Met 50/500 mg: Envases por 30 y 60 cpr recubiertos. Glucemix Met 50/850 mg: Envases por 30 y 60 cpr recubiertos.
Glucemix Met 50/1000 mg: Envases por 30 y 60 cpr recubiertos. Glucemix 50 mg: Envases por 28 y 56 cpr.

Programa de Ayuda al Paciente Bagó

- Glucemix Met demostró eficacia superior a la monoterapia con metformina desde el inicio del tratamiento. (1)
- Glucemix Met tan eficaz como la asociación glimepirida + metformina.(2)

Bibliografía: (1) E. Bosi, F. Dotta, Y. Jia, and M. Goodman. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism, 11, 2009, 506–515.(2) Ferranini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahren B, Byiers S, Shao Q, Dejager S. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs glimepirida in patients with T2DM inadequateli controlled on metformin monotherapy. Diab Obes Metabol 2009; 11: 157-166. Laboratorios Bagó S.A., Bdo. de Irigoyen 248 (C1097AAF), Ciudad Autonoma de Buenos Aires, Argentina. Material para uso exclusivo del profesional de la salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público en general.

Glucemix

Vildagliptin

Nota importante: Antes de recetar este medicamento, consulte toda la información relativa a su prescripción.Presentación: Vildagliptina. Comprimidos: 50 mg. Indicaciones: Glucemix® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. Está indicado: En monoterapia : en terapia de combinación dual; con metformina, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con metformina no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia, con una sulfonilurea (SU), cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con la SU no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia, con una tiazolidindiona (TZD), cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con la TZD no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia. en terapia de combinación triple con una sulfonilurea y metformina, cuando la dieta y el ejercicio más la biterapia con tales fármacos no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia. Glucemix® también está indicado en combinación con insulina (con o sin metformina), cuando la dieta, el ejercicio y una dosis estable de insulina no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia. ElGlucemix® también está indicado como terapia de combinación inicial con metformina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente. Posología: Adultos: La dosis recomendada es de: 50 o 100 mg al día, en monoterapia y en terapia de combinación con metformina, con una TZD o con insulina (con o sin metformina); 50 mg al día en terapia de combinación dual con una SU; 100 mg al día en terapia de combinación triple con metformina y una SU. ElLa dosis máxima es 100 mg/día (divididos en 2 dosis de 50 mg). Niños y adolescentes menores a 18 años: No se recomienda el uso de Glucemix®. Poblaciones especiales: En los pacientes con disfunción renal moderada o grave o con nefropatía terminal, la dosis recomendada es de 50 mg una vez al día. Contraindicaciones: Hipersensibilidad a vildagliptina o a cualquiera de los excipientes.Advertencias y precauciones: Glucemix® no debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. No se recomienda en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de Alanina-Aminotransferasa (ALAT) o Aspartato-Aminotransferasa (ASAT) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior normal. Se han de practicar pruebas de la función hepática antes de instaurar el tratamiento, cada tres meses durante el primer año y periódicamente después. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Glucemix® si la elevación de ASAT o ALAT es persistentemente igual o superior al triple del límite superior normal. Después de retirarlo y de que se normalicen las cifras de la función hepática, no se debe volver a administrar Glucemix®. La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardiaca de clase funcional NYHA III tratados con vildagliptina es todavía limitada y los resultados no son concluyentes. No se recomienda en pacientes con insuficiencia cardiaca de clase NYHA IV. Embarazo: No debe usarse durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre justifiquen el riesgo para el feto Lactancia: No debe administrarse durante el período de lactancia.Excipientes especiales: contiene lactosa. Interacciones: Vildagliptina tiene poca capacidad de interacción farmacológica. No se han observado interacciones clínicamente significativas con otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, metformina), amlodipina, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina cuando estos fármacos se administraron junto con vildagliptina. Reacciones adversas: Casos raros de angioedema. Casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis) Monoterapia: Frecuentes: mareos. Poco Frecuentes: cefalea, estreñimiento, edema periférico. Terapia de combinación con metformina: Frecuentes: temblores, mareos, cefalea. Terapia de combinación con una sulfonilurea: Frecuentes: temblores, cefalea, mareos, astenia. Terapia de combinación con una tiazolidindiona: Frecuentes. aumento de peso, edema periférico. Terapia de combinación con insulina: Frecuentes: cefalea, náuseas, enfermedad por reflujo gastroesofágico, escalofríos, disminución de los niveles de glucosa. Poco Frecuentes: Diarrea, flatulencia. Terapia de combinación triple con metformina y una sulfonilurea: Frecuentes: mareos, temblores, astenia, hipoglucemia, hiperhidrosis. Experiencia Post-marketing: Raras: hepatitis (reversible al retirar el tratamiento). De frecuencia desconocida: urticaria, pancreatitis, ampollas y lesiones dérmicas exfoliativas.Envases: Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos.

BSS: 30/07/2014

Glucemix Met

Vildagliptin + Metmorfina

Nota importante: Antes de recetar este medicamento, consulte toda la información relativa a su prescripción. Presentación: Asociación en dosis fijas de vildagliptina y clorhidrato de metformina: comprimidos de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg y 50 mg/1000 mg. Indicaciones: • Glucemix Met está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados. • Glucemix Met está indicado en asociación con una sulfonilurea (es decir, en terapia de combinación triple), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilurea. • Glucemix Met está indicado como tratamiento aditivo a la insulina (es decir, en terapia de combinación triple), como complemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la glucemia con una dosis estable de insulina y la monoterapia de metformina. • Glucemix Met también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente. Posología: • No se debe superar la dosis diaria máxima recomendada de vildagliptina (100 mg). • Debe administrarse con alimentos. • Adultos: Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con vildagliptina o metformina en monoterapia: 50 mg/500 mg dos veces al día y ajuste gradual de la dosis tras evaluar la eficacia de la respuesta al tratamiento. • Dosis inicial en pacientes que sustituyen el tratamiento con vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados por Glucemix Met: 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg, basados en la dosis de vildagliptina o metformina que ya estén tomando. • Dosis inicial en pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético: se puede comenzar con 50 mg/500 mg una vez al día para luego aumentar gradualmente la dosis hasta 50 mg/1000 mg dos veces al día como máximo tras evaluar la eficacia de la respuesta. • Uso en asociación con una sulfonilurea o con insulina: la dosis de Glucemix Met debe proporcionar 50 mg de vildagliptina dos veces al día (es decir, una dosis total diaria de 100 mg de vildagliptina) y una dosis de metformina similar a la que ya se esté administrando. • Niños menores a 18 años: No recomendado. Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a vildagliptina, a clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes. • Disfunción renal o nefropatía. • Insuficiencia cardiaca congestiva. • Acidosis metabólica aguda o crónica, como la cetoacidosis diabética con o sin coma. • Se debe interrumpir temporalmente la administración en los pacientes que se someten a estudios radiológicos en los que se administran medios de contraste yodados por vía intravascular. Advertencias y precauciones: • Riesgo de acidosis láctica. • Vigilancia de la función renal • Cautela con el uso concomitante de medicamentos que pueden alterar la función renal o la depuración de clorhidrato de metformina. • Se debe interrumpir temporalmente la administración en los pacientes que se someten a estudios radiológicos en los que se administran medios de contraste yodados por vía intravascular. • Se debe retirar el tratamiento en caso de hipoxemia. • Se debe interrumpir temporalmente la administración en los pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos. • Debe evitarse el consumo exagerado de bebidas alcohólicas. • No se recomienda en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior de la gama normal de valores. Se han de practicar pruebas de la función hepática antes de instaurar el tratamiento, cada tres meses durante el primer año y periódicamente después. Se recomienda retirar el tratamiento con Glucemix Met si las cifras de ASAT o ALAT continúan siendo tres veces mayores o más de tres veces mayores que el límite superior normal. Después de retirarlo y de que se normalicen las cifras de la función hepática, no se debe volver a administrar Glucemix Met. • Riesgo de concentraciones séricas bajas de vitamina B12. • No debe utilizarse en los pacientes con diabetes de tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. • Riesgo de hipoglucemia. • Se puede suspender temporalmente su administración en caso de pérdida del control glucémico. • Debe utilizarse solamente en pacientes de edad avanzada con función renal normal. • No se recomienda en pacientes pediátricos. Embarazo: No debe utilizarse durante el embarazo, a menos que los posibles beneficios justifiquen los riesgos para el feto. Lactancia: No debe utilizarse durante la lactancia. Interacciones: • Interacciones con vildagliptina: potencial reducido de interacción farmacológica; no se ha observado ninguna interacción clínicamente significativa con otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, metformina), amlodipina, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina, cuando estos fármacos se administran con vildagliptina. • Interacciones con clorhidrato de metformina: furosemida, nifedipina, fármacos catiónicos, fármacos que tienden a producir hiperglucemia, bebidas alcohólicas. Reacciones adversas: • Vildagliptina: Casos esporádicos de angioedema. Casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis). • Monoterapia con vildagliptina: Frecuentes: mareos. Poco frecuentes: cefalea, estreñimiento, edema periférico. • Monoterapia con metformina: Muy frecuentes: falta de apetito, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal. Frecuentes: disgeusia. Muy raras: acidosis láctica, hepatitis, reacciones cutáneas, como eritema, prurito y urticaria, disminución de la absorción de vitamina B12, anomalías en las pruebas de la función hepática. • Otros efectos de la asociación de vildagliptina y metformina: Frecuentes: temblores, mareos, cefalea. • Otros efectos de la asociación de vildagliptina y metformina con insulina: Frecuentes: cefalea, náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico, escalofríos disminución de la glucemia Poco frecuentes: diarrea, flatulencia. • Otros efectos de la asociación de vildagliptina y metformina con una sulfonilurea: Frecuentes: mareos, temblores, astenia, hipoglucemia, hiperhidrosis. • Experiencia post-marketing: Raras: hepatitis (reversible al retirar el tratamiento). De frecuencia desconocida: urticaria, pancreatitis, exfoliación localizada o ampollas. Envases: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

BSS: 18/12/2013

Este producto se comercializa bajo licencia de Novartis Argentina S.A.
NOVARTIS

Material para uso exclusivo del profesional médico
Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público general

Bagó
Ética al servicio de la salud

EPSA

LOGÍSTICA Y DISTRIBUCIÓN

CORREO PRIVADO
R.N.P.S.P. N° 208

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



HABILITACIÓN
ANMAT

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

GADOLIP®

ÁCIDO FENOFÍBRICO 45 Y 135 MG

BALANCE DEL PERFIL LIPÍDICO

75 Gador 1940-2015

FDA

APROBADO POR FDA PARA UTILIZAR EN COMBINACIÓN CON ESTATINAS

INNOVACIÓN TECNOLÓGICA CON EVOLUCIÓN TERAPÉUTICA

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





1 TOMA DIARIA

INDICADO EN: [1]

Hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta.

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

Tratamiento de la hipertrigliceridemia severa.

PRESENTACIONES:
Envases con 30 cápsulas con minicomprimidos de liberación prolongada conteniendo 45 mg de ácido fenofíbrico.
Envases con 30 cápsulas con minicomprimidos de liberación prolongada conteniendo 135 mg de ácido fenofíbrico.

pami 60% INSSJP

RECETARIO SOLIDARIO

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

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO
Compromiso Argentino

GADOR EN CARDIOLOGÍA

Gador
Al Cuidado de la Vida

http://www.gador.com.ar



Línea Cardiovascular Servier

La innovación al servicio del progreso en cardiología

SERVIER

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

COVERENE 5mg 10mg Perindopril

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

COVERAM 5 5 10 10
PERINDOPRIL + AMLODIPINA

Indapamida 1.5 mg:
Poder antihipertensivo, metabólicamente neutral

NATRILIX SR
INDAPAMIDA 1,5 MG
1 COMPRIMIDO DIARIO

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

Preterax
PERINDOPRIL + INDAPAMIDA

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

Procoralan
IVABRADINA

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

VASTAREL LP
Trimetazidina 35 mg
2 comprimidos diarios

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

DIAMICRON MR 60
GLICLAZIDA 60 mg

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

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

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

Publicación oficial trimestral de la
Federación Argentina de Cardiología

Volúmen 44 N° 4. Octubre - Diciembre 2015

EDITORIAL

188-189 Trombosis. Principal causa global de morbimortalidad
Palabras clave: Trombosis. Carga de enfermedad. Salud global

Thrombosis. Leading cause of global mortality
Keywords: Thrombosis. Disease burden. Global health
Alicia Blanco, Héctor Luciardi, Juan Muntaner, Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (Grupo CLAHT), Fedración Argentina de Cardiología (FAC) (Buenos Aires, ARGENTINA)

ARTÍCULO DE OPINIÓN

190-192 Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada: Efectos cardiovasculares del entrenamiento físico
Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Fracción de eyección. Ejercicio. Entrenamiento físico. Rehabilitación cardíaca

Heart failure with preserved ejection fraction: Cardiovascular effects of physical training
Keywords: Heart failure. Ejection fraction. Exercise. Physical training. Cardiac rehabilitation
Eduardo Rivas Estany (La Habana, CUBA)

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

193-199 Que hay de nuevo en la terapia de resincronización en insuficiencia cardíaca
Palabras clave: Resincronización cardíaca. Insuficiencia cardíaca

What's new in resynchronization therapy in heart failure?
Keywords: Cardiac resynchronization. Heart failure
Freddy Del-Carpio Muñoz, Gustavo X Morales (Minnesota, USA)

200-205 Estratificación de riesgo mediante variables electricas en insuficiencia cardíaca
Palabras clave: Predictores de Riesgo. Mortalidad. Pronóstico. Estratificación

Risk stratification by electrical variables in heart failure
Keywords: Risk predictors. Mortality. Prognosis. Stratification
Gabriel Salica (Tucumán, ARGENTINA)

ARTÍCULOS ORIGINALES

206-210 ¿Es diferente el tratamiento antitrombótico en pacientes con síndromes coronarios agudos con y sin supradesnivel del segmento ST?
Palabras clave: Registro. Síndrome coronario agudo. Infarto. Agentes antitrombóticos

Is antithrombotic therapy different in patients with acute coronary syndromes without st segment elevation?
Keywords: Registry. Acute coronary syndrome. Myocardial infarction. Antithrombotic agents
Marcelo Trivi, Alejandro Lakowsky, Ernesto Duronto (Buenos Aires, ARGENTINA)

211-216 Evaluación de calidad atención del infarto agudo de miocardio
Palabras clave: Calidad de atención. Indicadores. Benchmarking. Infarto agudo de miocardio

Quality of care evaluation for acute myocardial infarction
Keywords: Quality of care. Markers. Benchmarking. Acute myocardial infarction
Ariel A. Fernández, Fernando E. Chiarini, María E. Fassi, Marcos F. de la Vega, Gustavo Pessah (Córdoba, ARGENTINA)

Syncrocor®

Nebivolol 5 - 10 - 20 mg

Un nuevo estándar en protección cardiovascular.

Doble mecanismo: betabloqueante y vasodilatador periférico.

Cheng JWM Clin THer2009; 31: 447 - 62

Eficaz **control** del **paciente hipertenso.**

Kamp O et al. Am J Cardiol 2003; 92: 344-348

Ventajas en el **tratamiento antihipertensivo** frente a los beta bloqueantes convencionales.

Kampus P et al. Hypertension 2011; 57

Disminuye la **morbi-mortalidad** en el paciente con **Insuficiencia Cardíaca.**

Kamp O et al. Am J Cardiol 2003; 92: 344-348

Mejora significativamente la **función endotelial.**

Simova II et al. Exp Clin Cardiol 2009; 14: 45- 9

Mejora significativamente la tasa de disfunción sexual con respecto a otros antihipertensivos.

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



Nueva presentación de
5 mg x 56 comprimidos

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

50% pami IOMA

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

IVAX TEVA CardioMetabolismo
Group Member

Publicación oficial trimestral de la
Federación Argentina de Cardiología

Volúmen 44 Nº 4. Octubre - Diciembre 2015

217-221 Protocolo de manejo de la unidad de diagnóstico intensivo en insuficiencia cardíaca
Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Unidades de observación. Emergencias cardiovasculares

Managing protocol of the intensive diagnosis unit in heart failure
Keywords: Heart failure. Observation unit. Cardiovascular emergencies.
Roberto Campos, Juan Pablo Costabel, Florencia Lambardi, María Luján Talavera, Adriana Acosta, Marcela Urdapilleta, Paula Ariznavarreta, Marcelo Trivi, Mirta Diez (Buenos Aires, ARGENTINA)

CASOS CLÍNICOS

222-225 Tratamiento endovascular de la oclusión aórtica aguda. A propósito de un caso
Palabras clave: Oclusión aórtica aguda. Aneurisma de aorta abdominal. Tratamiento endocascular. Trombólisis

Endovascular treatment of acute aortic occlusion. Case report
Keywords: Aortic. Acute aortic oclusión. Abdominal aortic aneurysm. Endovascular angioplasty.Thrombolysis
Luis García-Nielsen, Rafael Feldman, Gerardo Padilla, Oscar Tobías Teruel, Romelia Del Valle (Tucumán, ARGENTINA)

226-228 Fenómeno de fatiga, en una vía accesoria manifiesta, luego de la aplicación de radiofrecuencia
Palabras clave: Fenómeno de fatiga. Vía accesoria AV. Ablación. Radiofrecuencia

Fatigue phenomenon in an accessory a-v pathway following delivery of radiofrequency
Keywords: Fatigue phenomenon. Atrio-ventricular accessory pathway. Radiofrequency. Ablation
Oscar A. Pellizzón, Sebastián Nannini, Mario D. Gonzalez, Marcelo Elizari (Rosario, ARGENTINA)

229-231 Amiloidosis cardíaca simulando una miocardiopatía hipertrófica
Palabras clave: Amiloidosis. Amiloidosis cardíaca. Miocardiopatía infiltrativa

Cardiac amyloidosis mimicking hypertrophic cardiomyopathy
Keywords: Amyloidosis. Cardiac amyloidosis. Infiltrative cardiomyopathy
Marcia M Cortes, Luciano Battioni, Agustina Sciancalepore, Juan P Costabel (Buenos Aires, ARGENTINA)

IMÁGENES

232-233 Aneurisma gigante de aorta toracica descendente complicado con ruptura
Palabras clave: Aneurisma gigante. Ruptura. Aorta torácica descendente

Giant aneurysm of descending thoracic aorta complicated with rupture
Keywords: Giant aneurysm. Rupture. Descendíng thoracic aorta
María Paula Dumas, Andrea del Rosario Barceló, Mariano Andrés Castoldi (Santa Fe, ARGENTINA)

234-235 Bloqueo interauricular avanzado y QRS fragmentado en la miocarditis chagasica crónica
Palabras clave: Bloqueo ínterauricular. QRS fragmentado. Miocarditis chagasica crónica

Advanced atrial block and fragmented QRS in chronic Chagas myocarditis. Two anomalies that require attention
Keywords: Interatrial block. Fragmented wide QRS. Chagas cardiomyopathy
Oscar A. Pellizzón, Teresita Ghio, Adrian Baranchuk (Rosario, ARGENTINA)

236 @ EXCLUSIVO ONLINE

Síndrome coronario agudo con elevacion persistente del segmento ST

Acute coronary syndrome with persistent ST segment elevation
Comité Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología (FAC)

XXXIV Congreso Nacional de Cardiología

50 AÑOS

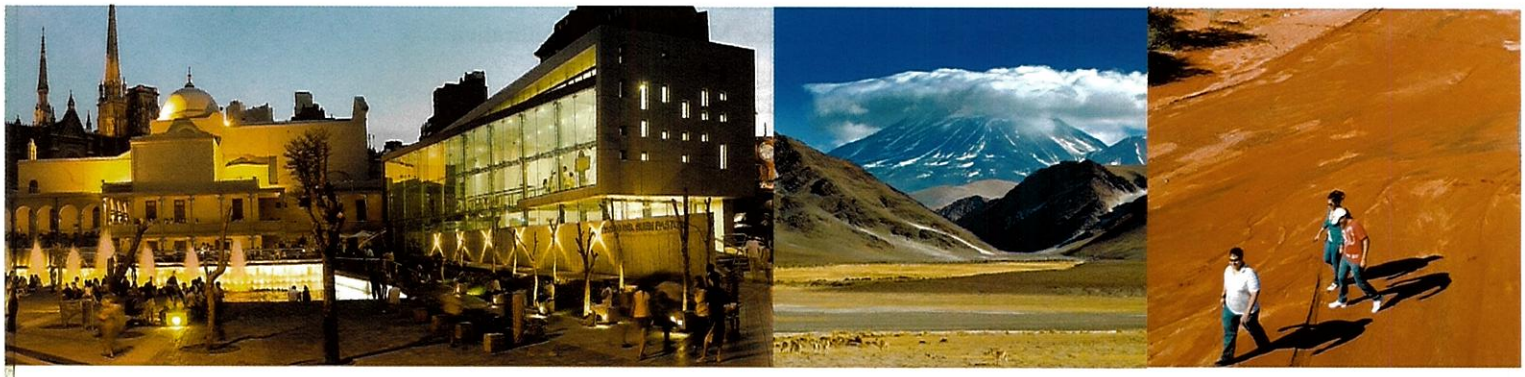
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

22 al 24 de Mayo de 2016

Complejo Ferial Córdoba
Córdoba - Argentina

Organiza Región Centro

Sociedades de Cardiología de Catamarca, Córdoba y La Rioja



www.fac.org.ar/1/cong/2016

www.facebook.com/CNCFAC

@CNCFac

mci

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

Invitados extranjeros confirmados



Manteca

Light

untable

Fuente de Vitaminas A y E

60% menos calorías y grasa



90% menos de colesterol que una manteca tradicional.

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

LA SERENISIMA la verdad láctea

75 Gador 1940-2015

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

Xelevia®
SITAGLIPTINA



PRESENTACIONES:

XELEVIA® 100mg
Envases conteniendo 28 comprimidos

XELEVIA® 50mg
Envases conteniendo 28 comprimidos

XELEVIA® 25mg
Envases conteniendo 28 comprimidos

Xelevia® Met
SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO



PRESENTACIONES:

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

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

XELEVIA® MET 50/500mg
Envases conteniendo 28 comprimidos

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

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

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

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO *Compromiso Argentino*

GADOR EN DIABETES

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

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(4): 188-189

Editorial

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

Trombosis: Principal causa global de morbimortalidad

Thrombosis. Leading cause of global mortality

Alicia Blanco[1], Héctor Luciardi[2], Juan Muntaner[2]

[1]Grupo CLAHT. [2]Fedración Argentina de Cardiología (FAC)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 24 de septiembre de 2015
Aceptado el 5 de octubre de 2015
Online el 30 de noviembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Trombosis
Carga de enfermedad
Salud global

Keywords:
Thrombosis
Disease burden
Global health

La enfermedad cardiovascular (ECV) es sin dudas uno de los principales contribuyentes de la morbilidad global por enfermedades no transmisibles. La trombosis es la patología subyacente más común a los tres principales desordenes cardiovasculares: cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular (ACV) y el tromboembolismo venoso (TEV)[1].

El tromboembolismo venoso, condicon que engloba la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar aguda, contribuye sin dudas, de manera importante, con la morbimortalidad global por esta enfermedad[2]. La trombosis es la principal causa global de muerte y discapacidad, recordando que una de cada cuatro personas en el mundo muere por causas relacionadas a la trombosis.

Aunque la carga que impone la enfermedad tromboembolica venosa (ETEV) ha sido menos ampliamente evaluada que la carga causada por la trombosis arterial, que incluye la cardiopatía isquémica y el ACV isquémico, la evidencia disponible indica la importacia que la misma impone en países con distinto tipos de ingresos (bajos, medianos o altos).

El estudio *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors* (***GBD***)[3,4] con claridad mostró que la cardiopatía isquémica y el ACV causan colectivamente una de cada cuatro muertes en el mundo, sin embargo el ***GBD-2010*** no informó datos sobre tromboembolismo venoso (TEV) como causa de muerte y discapacidad.

La revisión de la literatura occidental sugiere que el TEV, como la ECV, es tambien un importante contribuyente de la morbi-mortalidad causada por las enfermedades no transmisibles. Teniendo en cuenta que gran parte de la morbi-mortalidad resultante del TEV es potencialmente prevenible[5,6],los datos sobre la carga de la enfermedad son realmente importantes para los sistemas de salud y para los encargados de formular políticas para la asignación de recursos de planificación.

En sujetos mayores de 65 años, la prevalencia del TEV en 2006 fue 13,8 por cada 1.000 sujetos, en comparación con 2,3 por cada 1.000 en menores de 65 años[7], con mayor prevalencia en varones afroamericanos, y menor tasa en hispanos de ambos sexos[8]. Existe fuerte y consistente evidencia de que la incidencia global del TEV aumenta con la edad, y es especialmente alta en ancianos. Este hallazgo tiene importante implicancia para la salud mundial, ya que la esperanza de vida sigue mejorando en los países de bajos y medianos ingresos, y en estos países la transición de enfermedades infecciosas a enfermedades no transmisibles como principal causa de muerte y discapacidad continúa.

Muertes prematuras ocurren en aproximadamente 2/3 de los casos de discapacidad causada por TEV[9], incluso en los pacientes con enfermedades crónicas subyacentes o terminales (por ej, insuficiencia cardíaca avanzada o cáncer). El TEV es causa de muerte prematura en muchas de estas enfermedades crónicas.

El TEV es causa importante de años vividos con discapacidad, debido a las consecuencias no fatales de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia de pulmon (TEP). Independiente del tratamiento, aproximadamente 10-20% de los pacientes con TVP desarrollan un síndrome

Autor para correspondencia: **Dra. Alicia Blanco.** Federacion Argentina de Cardiologia Bulnes 1004 (1176). CABA.
e-mail: alicia.blanco@gmail.com

post-trombótico grave, trastorno crónico que deteriora la calidad de vida y disminuye la capacidad de autonomia para caminar y trabajar. En los casos más graves, se pueden desarrollar úlceras venosas, las cuales tardan en sanar con importante costo para el sistema de salud[10]. La embolia de pulmon (EP) se asocia con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en hasta el 4% de los pacientes[11], con grados diversos de insuficiencia respiratoria y cardiaca.

De lo expuesto se deduce que las consecuencias a largo plazo de la enfermedad tromboembolica venosa se asocian con importante discapacidad, y es a la vez responsable de años de vida con discapacidad.

El tromboembolismo venoso es causa importante de la carga que la enfermedad impone tanto en paises de bajos, medianos y altos ingresos. La incidencia anual varia desde 0,75 a 2,69 por cada 1.000 individuos de la población. Esta incidencia aumenta a 2 y 7 por cada 1000 habitantes en mayores de 70 años, y aunque la incidencia es menor en sujetos de etnia china y coreana, la carga de la enfermedad no disminuye debido al envejecimiento de la población[12].

La prevención es clave para reducir la mortalidad y la discapacidad resultante del TEV. Esto incluye tromboprofilaxis en pacientes de riesgo, como ocurre con los sometidos a una cirugía o en los hospitalizados con enfermedades médicas (*prevención primaria*), y prevención de eventos tromboembólicos recurrentes en pacientes con TVP establecida o embolia de pulmon (*prevención secundaria*)[13].

Recientes avances en el diagnóstico, estratificación del riesgo y el tratamiento de la ETEV permiten ahora, la aplicación de un enfoque integrado, adaptado al riesgo de la enfermedad[14].

Véase el artículo original publicado en páginas 206-210

Los estudios clinicos randomizados, multicentricos, internacionales, patron de oro, para la toma de decisiones clinicas basadas en la evidencia, proporcionan resultados que reflejan al paciente promedio dentro de los grupos de tratamiento del estudio, pero raramente al paciente de la práctica clinica diaria.

Estos estudios aleatorizados se caracterizan por el estricto control del ensayo que exigen las autoridades regulatorias, lo que condiciona un bajo porcentaje de complicaciones, de falta de adherencia al tratamiento y de fracaso terapeutico, diferente de lo que ocurre en la practica clínica diaria. Esto establece la necesidad de **registros** internacionales de pacientes tratados en la práctica diaria, para validar los resultados de los estudios multicéntricos internacionales de fase III y obtener informacion complementaria a la de estos estudios.

El **Registro EPICOR**, en un articulo publicado en este numero de la Revista de FAC[15], señala en el escenario del mundo real de la trombosis arterial, las diferencias en el tratamiento antitrombótico en pacientes con síndrome coronario agudo con o sin supradesnivel del segmento ST.

BIBLIOGRAFÍA

1. I STH Steering Committee for world Thrombosis day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. J Thromb Haemost **2014**; 12: 1580-90.
2. Konstantinides SV, Wärntges S. Acute phase treatment of venous thromboembolism: advanced therapy. Systemic fibrinolysis and pharmacomechanical therapy. Thromb Haemost **2015**; 113 (6): 1202-9.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet **2012**; 380:2095–128.
4. Murray CJ, Ezzati M, Flaxman AD, et al. GBD 2010: design, definitions, and metrics. Lancet **2012**; 380: 2063-6.
5. Kahn S, Lim W, Dunn AS, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines. Chest **2012**; 141(2 Suppl.): e195S–226S.
6. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism international consensus statement. Int Angiol **2013**; 32: 111-260.
7. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin Jet al. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. Am J Hematol **2011**; 86: 217–20.
8. Deitelzweig SB, Lin J, Johnson BH, Schulman KL. Venous thromboembolism in the US: does race matter? J Thrombosis Thrombolysis **2011**; 31: 133–8.
9. Jha AK, Larizgoitia I, Audera-Lopez C, et al. . The global burden of unsafe medical care: analytic modelling of observational studies. BMJ Qual Saf **2013**; 22: 809–15.
10. Kachroo S, Boyd D, Bookhart BK, et al. Quality of life and economic costs associated with postthrombotic syndrome. Am J Health Syst Pharm **2012**; 69: 567-72.
11. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med **2004**; 350: 2257-64.
12. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Arterioscler Thromb Vasc Biol **2014**; 34 (11): 2363-71.
13. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. JAMA **2014**; 311: 717-28.
14. Wärntges S, Konstantinides SV. Progress in the management of acute pulmonary embolism. Curr Opin Pulm Med **2015**; 21 (5): 417-24.
15. Trivi M, Lakowsky A, Duronto E, et al en representacion de los investigadores del Registro EPICOR. Es diferente el tratamiento antitrombótico en pacientes con síndromes coronarios agudos con y sin supradesnivel del segmento ST ?. Rev Fed Arg Cardiol **2015**; 44 (4): 206-210.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(4): 190-192

Artículo de Opinión

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

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada: Efectos cardiovasculares del entrenamiento físico

Heart failure with preserved ejection fraction: cardiovascular effects of physical training

Eduardo Rivas Estany

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 12 de abril de 2015
Aceptado el 4 de mayo de 2015
Online el 30 de diciembre de 2015
www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Insuficiencia cardíaca
Fracción de eyección
Ejercicio
Entrenamiento físico
Rehabilitación cardíaca

RESÚMEN

Recientemente hubo un incremento en el estudio de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp); ésta usualmente presenta una rigidez de las cámaras ventriculares y diferente fisiopatología en relación con la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida (ICFEd); ambas se asocian con una elevada morbilidad y mortalidad.

La ICFEp se relaciona con la edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes y obesidad, todas con una incidencia incrementada en los últimos años, por tanto representa un problema de salud del futuro próximo.

En la ICFEp, pueden no encontrarse alteraciones estructurales, los síntomas y los biomarcadores séricos son inespecíficos, entonces sería de utilidad en el diagnóstico la comprobación de una disfunción diastólica.

La mortalidad por insuficiencia cardíaca ha disminuido en los últimos años debido al empleo de una serie de drogas y procedimientos. Recientemente se han introducido los inhibidores de la neprilisina-angiotensina que incrementan el pronóstico de pacientes con ICFEd, sin embargo, no hay evidencias de que disminuyan la mortalidad de la ICFEp.

Los pacientes con ICFEd muestran intolerancia severa al ejercicio, asociada a una disminución del consumo de oxígeno pico y de la calidad de vida. Se ha comprobado que el entrenamiento físico mejora todos estos parámetros mediante el incremento del gasto cardíaco y la presencia de respuestas periféricas favorables, sin embargo sólo hay indicios de que estos efectos también se presenten en la ICFEp.

Se requiere de nuevos estudios que comprueben que modernas técnicas de rehabilitación cardíaca con entrenamiento físico produzcan efectos favorables también en pacientes con ICFEp.

Keywords:
Heart failure
Ejection fraction
Exercise
Physical training
Cardiac rehabilitation

Heart failure with preserved ejection fraction: cardiovascular effects of physical training.

ABSTRACT

Recently there has been an increase in the study of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF); it usually has a stiffness of ventricular chambers and pathophysiology different from heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF); both are associated with high morbidity and mortality.

HFpEF is associated with older age, hypertension, diabetes and obesity, all with an increased incidence in recent years, therefore it represents a health problem in the near future.

In HFpEF, structural changes may not be found; symptoms and serum biomarkers are not specific, then the confirmation of a diastolic dysfunction would be useful for diagnosis.

Heart failure mortality has decreased in recent years due to the use of a number of drugs and

Autor para correspondencia: **Dr. Eduardi Rivas Estany.** Apdo. Postal 4109, Vedado, La Habana 10400, Cuba.
e-mail: erivas@infomed.sld.cu

procedures. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors have recently been introduced, which increase the prognosis of patients with HFrEF; however, no evidence exists of such decreased mortality in HFpEF.

HFrEF patients show severe intolerance to exercise, associated with a decrease in peak oxygen consumption and quality of life. It has been found that exercise training improves all these issues by increasing cardiac output and yielding favorable peripheral responses; however there is only limited evidence that these effects also occur in HFpEF.

New studies are required to prove that modern techniques of cardiac rehabilitation with exercise training also produce beneficial effects in patients with HFpEF.

En años anteriores los estudios sobre insuficiencia cardíaca se habían centrado en casos con una fracción de eyección de ventrículo izquierdo disminuida (ICFEd) en que los pacientes usualmente habían sufrido un infarto cardíaco o una miocardiopatía de cualquier tipo u otra patología que produjera daño del músculo cardíaco. En los últimos años ha habido un incremento en el estudio de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp), típicamente observada en pacientes con hipertensión arterial, diabetes mellitus, edad avanzada o sus combinaciones; éstos usualmente presentan una rigidez de las cámaras ventriculares y como consecuencia una ausencia del *compliance* ventricular en comparación con pacientes que padecen una ICFEd.

De acuerdo a la analogía empleada por Bertrand Pitt[1], el corazón es como un fuelle que se expande antes de contraerse y expulsar su contenido. Cuando por alguna razón tal fuelle se pone rígido y no se puede expandir, tampoco se puede llenar, en consecuencia, en el caso del corazón, cuando éste se contrae la sangre retorna a las cámaras anteriores y disminuye el vaciado ventricular sistólico. Por tanto, la ICFEp y la ICFEd poseen diferentes fisiopatologías pero ambas se asocian con una elevada frecuencia de eventos como mortalidad u hospitalización[2,3].

En la actualidad la ICFEp está aumentando su frecuencia debido al incremento del envejecimiento de la población en el mundo, sobre todo en los países desarrollados, también al aumento de la incidencia de la diabetes y de la obesidad, así como a la elevada prevalencia de la hipertensión arterial, por tanto debemos comenzar a enfocarla como un problema de salud del futuro próximo. Mucho se ha trabajado globalmente en los últimos años, quizás no con los mejores resultados, intentando reducir la mortalidad por ICFEd, pero comparativamente poco se ha hecho en el estudio y manejo de la ICFEp. La mayoría de los estudios actuales están demostrando que la morbilidad y mortalidad de ambas formas de insuficiencia cardíaca son similares y cada día se obtiene mayor información en este sentido en relación con la ICFEp[4].

Desde el punto de vista clínico ambas formas tienen iguales síntomas y signos que hacen difícil la diferenciación entre ellas. Para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca generalmente se ha empleado hasta ahora, además del cuadro clínico, la determinación de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo, principalmente mediante ecocardiografía, pero cada día se emplea más como método diagnóstico positivo la elevación de los biomarcadores séricos, particularmente el péptido natriurético cerebral (BNP, por sus siglas en inglés) o el péptido natriurético pro-cerebral aminoterminal (NT-proBNP)[5], además dela comprobación de una enfermedad cardíaca estructural. La ICFEd se acompaña generalmente de enfermedad estructural y es posible precisar por métodos usuales un crecimiento auricular izquierdo o una hipertrofia de ventrículo izquierdo. Sin embargo éste no es el caso en la ICFEp, donde pueden no encontrarse alteraciones estructurales, los síntomas no son específicos y el BNP (péptido natriurético cerebral) o el NT-proBNP (péptido natriurético pro-cerebral amino-terminal) pueden elevarse por otras causas; en estos casos podría ser de utilidad la comprobación de una disfunción diastólica aunque también ésta podría ser inespecífica pues muchos pacientes ancianos o con hipertensión arterial sin insuficiencia cardíaca podrían tener disfunción diastólica. Entonces sería la presencia y combinación de estos elementos los que emplearíamos en el diagnóstico de la ICFEp.

En los últimos 25 años se han comprobado avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, de manera que las guías actuales recomiendan, con nivel de evidencia clase I-A, el uso combinado de drogas tales como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de la angiotensina, también betabloqueadores y antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides (espironolactona)[6]. Recientemente se ha introducido una nueva droga en la práctica médica, los *inhibidores de la neprilisina-angiotensina*, la cual se ha comprobado que incrementa el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección disminuída[7]. El implante de marcapasos resincronizadores también ha colaborado en la mejoría de la expectativa de vida de estos pacientes[8]. Diversos trabajos han confirmado además la asociación entre entrenamiento físico y el incremento del pronóstico, así como de la calidad de vida y la disminución de hospitalizaciones en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica[9-11].

De manera que la mortalidad por insuficiencia cardíaca ha disminuido en las últimas dos décadas[12] y se ha observado en estudios europeos una tendencia favorable en este sentido, de 54,2 por 100,000 casos en 1987 a 32,6 por igual

número de casos en 2008[13].

Si bien esto ha sido así en casos con ICFEd, no hay evidencia alguna de que estas drogas o procedimientos disminuyan la mortalidad en presencia de ICFEp; sólo se señalan al respecto algunos indicios[14]. Eschalier y col[15] han señalado que el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca no seleccionados para ser incluidos en los diferentes estudios se mantiene poco conocido, pues en ellos predominan los de más avanzada edad y con mayor frecuencia de comorbilidades, también incluiría a los de ICFEp; por tanto la eficacia de drogas u otros procedimientos recomendados para incrementar el pronóstico de estos pacientes no seleccionados ha sido en realidad poco estudiada.

El síntoma primario en pacientes con ICFEp, aun compensada, es la intolerancia severa al ejercicio, que es medida objetivamente y determinada mediante la disminución del consumo de oxígeno pico (Vo_{2pico}) que está asociada con una reducción de la calidad de vida; no obstante, la fisiopatología de la intolerancia al ejercicio en la ICFEp permanece aun desconocida[16].

Diversos estudios han comprobado que el entrenamiento físico puede incrementar significativamente la capacidad de ejercicios y mejorar los síntomas en pacientes con ICFEd, con el consiguiente incremento de la calidad de vida[17-19]. Sin embargo, existe poca información en relación con los mecanismos por los cuales el entrenamiento físico produce tal mejoría.

El incremento evolutivo del Vo_{2pico} observado en pacientes entrenados es sin dudas resultado del aumento del gasto cardíaco, de la diferencia arterio-venosa de oxígeno o a ambos[16]. El gasto cardíaco, que es el producto del volumen sistólico por la frecuencia cardíaca, precisado mediante la determinación de gases espirados durante el ejercicio físico, representa la respuesta cardiovascular central al entrenamiento físico, mientras que la diferencia arterio-venosa de oxígeno representa la respuesta periférica y está determinada por la perfusión del músculo esquelético, así como por la extracción y utilización de oxígeno, esencial para el metabolismo celular. No obstante, Fujimoto y colaboradores[20] señalaron en 2012 que un año de entrenamiento físico no produjo efectos favorables sobre la función cardíaca, la compliance ventricular o la rigidez arterial en pacientes ancianos portadores de ICFEp.

Señalemos como dato novedoso que los primeros reportes del empleo de la recientemente introducida "Tele-rehabilitación[21]" en pacientes con IC[22], tanto con fracción de eyección de ventrículo izquierdo preservada como reducida, son promisorios, aunque aun se requiere de resultados provenientes de estudios prospectivos, *randomizados* y a gran escala que comprueben que esta es igualmente tan efectiva como los programas de rehabilitación cardíaca basados en ejercicios físicos que están recomendados actualmente en todas las normas y guías a nivel global.

BIBLIOGRAFÍA

1. Black HR, Pitt B. Heart failure with preserved ejection fraction: The "New" Heart Failure. Medscape Cardiology, Feb 17, **2015**.
2. http://medscape.com/viewarticle/838790?src=wnl_edit_tpal&ua
3. Rivas Estany E, Hernández García S. Entrenamiento Físico en la Insuficiencia Cardíaca Crónica: Fisiopatología y evolución clínica. En: Controversias en Cardiología, Ed: Morales Salinas A. Editorial Publicaciones Médicas (CENCOMED), La Habana, **2014**, en prensa. DOI: 10.13140/2.1.4780.4482.
4. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics,treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure; a report of the OPTIMNIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol **2007**; 50: 768-77
5. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. **2006**; 355: 251-9.
6. Ahmad T, Fiuzat M, Mark DB, et al. The effects of exercise on cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure. Am Heart J **2014**; 167: 193-202.
7. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association (HFA) of the ESC. Eur Heart J **2012**; 33: 1787–847.
8. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilisyn inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med **2014**; 371: 993-1004.
9. Jhund PS. Heart failure management: Continuing to fail or signs of success? Cardiovasc Drugs Fail **2015**; 29: 5-6.
10. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety ofexercise training in patients with chronic heart failure. HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA **2009**; 301: 1439-50.
11. Belardinelli R, Georgious D, Cianci G, et al. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol. **2012**; 60: 1521-8.
12. Keteyian SJ, Leifer ES, Houston-Miller N, et al on behalf of HF-ACTION Investigators. Relation between volume of exercise and clinical outcomes in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol **2012**; 60: 1899-905.
13. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med **2002**; 347: 1397–402.
14. Laribi S, Aouba A, Nikolaou M, et al. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. Eur J Heart Fail 2012; 14: 234–9.
15. Keteyian SJ. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings awaiting discovery. J Am Coll Cardiol **2013**; 62: 593-4
16. Eschalier R, Chenaf C, Mulliez A, et al. Impact of clinical characteristics and management on the prognosis of unselected heart failure patients. Cardiovasc Drugs Fail **2015**; 29: 89-98.
17. Kitzman DW, Haykowsky MJ. Invited editorial commentary for *American Heart Journal* mechanisms of exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: Central disappointment and peripheral promise. Am Heart J **2012**; 164: 807-9.
18. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. J Am Coll Cardiol **2013**; 62: 584-92.
19. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, et al. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. Circ Heart Fail **2010**; 3: 659-67.
20. Smart N, Haluska B, Jeffriess L, et al. Exercise training in systolic and diastolic dysfunction: effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. Am Heart J **2007**; 153: 530-6.
21. Fujimoto N, Prasad A, Hastings JL, et al. Cardiovascular effects of 1 year of progressive endurance exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Am Heart J **2012**; 164: 869-77.
22. Clark RA, Conway A, Poulsen V, et al. Alternative models of cardiac rehabilitation: a systematic review. Eur J Prev Cardiol **2015**; 22: 35-74.
23. Piotrowicz E, Piotrowicz R. Cardiac telerehabilitation: current situation and future challenges. Eur J Prev Cardiol **2013**; 20 (Suppl 2): 12-6.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(4): 193-199

Artículo de Revisión

Que hay de nuevo en la terapia de resincronización en insuficiencia cardíaca

What's new in resynchronization therapy in heart failure?

Freddy Del-Carpio Muñoz[1], Gustavo X Morales[2]

[1]*Mayo Clinic School of Medicine. Rochester, MN;* [2]*University of Kentucky. Lexington, KY. USA*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 2 de octubre de 2015
Aceptado después de revisión el 18 de octubre de 2015
Online el 30 de noviembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Resincronización cardíaca
Insuficiencia cardíaca

RESÚMEN

El presente artículo tuvo como propósito la revisión de los avances más recientes referidos a la terapia de resincronización cardiaca (TRC), con el conocimiento de que esta terapia ha demostrado mejorar el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica. Se discuten nuevas indicaciones de la TRC, en pacientes con complejo QRS angosto, en aquellos con QRS ancho sin bloqueo de rama izquierda, y en pacientes con fibrilación auricular. Se analiza como mejorar la respuesta a la TRC conforme un algoritmo de optimización: Se plantea la estimulación ventricular izquierda sincronizada a la activación del ventriculo derecho normal y el impacto del algoritmo AdaptivCRT en la tasa de re-admisión por falla cardiaca. Finalmente se evalua el rol de los electrodos cuadripolares en la TRC con estimulación en múltiples sitios del ventriculo izquierdo.

Keywords:
Cardiac resynchronization
Heart failure

What's new in resynchronization therapy in heart failure?

ABSTRACT

This paper had the purpose of reviewing the most recent advancements related to cardiac resynchronization therapy (CRT), with the knowledge that this therapy has proven to improve the prognosis of patients with systolic heart failure. New CRT indications are discussed, in patients with narrow QRS complex, in those with wide QRS without left bundle branch block, and in patients with atrial fibrillation. The way to improve the response to CRT is analyzed, according to an optimization algorithm: synchronized left ventricular pacing to the normal right ventricular activation, and the impact of the AdaptivCRT algorithm on the readmission rate by heart failure are proposed. Finally, the role of quadripolar electrodes in CRT with stimulation in multiple sites of the left ventricle is evaluated.

INTRODUCCIÓN

La terapia de resincronización cardiaca (TRC) ha demostrado mejorar el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica[1-3]. Entre los mayores beneficios están: mejoría en la calidad de vida, mejoría en la capacidad funcional, remodelamiento reverso del ventrículo izquierdo incluyendo mejoría de la fracción de eyección y disminución de regurgitación mitral funcional, y mejoría de la sobrevida. En la actualidad la TRC está indicada en pacientes con disfunción ventricular izquierda (VI), fracción de eyección (FE) <35%, en ritmo sinusal, con bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) con un QRS >150 ms y clase funcional II-IV en terapia medica optimizada[4]. Sin embargo no todos los pacientes con indicación de TRC responden de manera similar, y aunque no existe un criterio uniforme para definir respuesta a al TRC[5], se estima que aproximadamente 30-40% de pacientes son calificados como no respondedores. El presente artículo tiene como objetivo revisar la bibliografía más reciente en cuanto a los avances de la TRC.

NUEVAS INDICACIONES DE TRC

Los beneficios de la TRC en pacientes con disfunción ventricular izquierda severa (FE <35%) y conducción ventricular anormal están ampliamente validados en varios estudios clínicos[1-3]. Todos los grandes estudios clínicos en TRC excluyeron pacientes con disfunción ventricular menos severa o pacientes con función VI normal pero en riesgo de desarrollar cardiomiopatía. En este último grupo están

Autor para correspondencia: **Dr. Freddy del Carpio Muñoz.** Mayo Clinic School of Medicine. 200 1st St SW, Rochester, MN 55905, United States
e-mail: delcarpiomunoz.freddy@mayo.edu

los pacientes con indicación de marcapaso que anticipadamente se prevé una estimulación ventricular frecuente y están en riesgo de desarrollar una cardiomiopatía debido a la disincronía ocasionada por la estimulación ventricular derecha (VD). Estudios como ***DAVID*** [6] y ***MOST*** [7] han demostrado que la estimulación VD frecuente tiene un efecto adverso en la función ventricular izquierda que puede conducir a una cardiomiopatía, este riesgo es mucho mayor en pacientes con cardiomiopatía subclínica[8]. Dos estudios recientes evaluaron los potenciales beneficios de implantar un sistema de TRC en comparación con un sistema de marcapaso convencional en este grupo de pacientes.

El estudio ***BLOCK HF*** *(Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block)* analizó los beneficios de la estimulación biventricular en comparación con la estimulación VD en pacientes con bloqueo auriculoventricular e indicación de marcapaso permanente (un tercio de pacientes tuvo desfibrilador automático implantable) con una anticipada estimulación ventricular derecha frecuente, síntomas de insuficiencia cardiaca (clase funcional I-III) y una FE <50%[9]. El principal objetivo del estudio fue demostrar que la estimulación biventricular reduce la morbi-mortalidad y los efectos adversos de remodelamiento VI asociada a la estimulación VD. El evento primario fue compuesto e incluyó mortalidad total, hospitalización por IC o un incremento en el volumen sistólico VI mayor del 15%. Más de 70% de los participantes tenían una FE >35%, complejo QRS promedio de 125 ms, 60% con una clase funcional II, la mitad con fibrilación auricular y un tercio con bloqueo completo de rama izquierda. De un total de 691 pacientes, 349 fueron randomizados a estimulación biventricular (TRC) y 342 a estimulación VD convencional. Después de un seguimiento promedio de 37 meses, los eventos primarios de interés ocurrieron en 56% de pacientes en el grupo con estimulación VD y en 46% de pacientes asignados a estimulación biventricular. El beneficio de la estimulación biventricular fue más obvio en cuanto a un mejoramiento del remodelamiento reverso VI y un menor riesgo de hospitalización por exacerbación de IC. No hubo diferencia en cuanto a mortalidad y los beneficios fueron más evidentes en el grupo de pacientes con marcapaso biventricular que en pacientes con desfibrilador/resincronizador. Este estudio sugiere que en pacientes con síntomas de IC y disfunción VI leve a moderada e indicación de un marcapaso permanente, el sistema biventricular es superior al sistema de estimulación VD convencional.

El estudio ***BIOPACE*** *(Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization)* tuvo como objetivo principal investigar si la estimulación biventricular previene los efectos dañinos de la estimulación VD en pacientes con una indicación aceptada de implantación de marcapaso permanente. Al menos un estudio randomizado pequeño previo demostró que en pacientes con función VI normal, la estimulación VD apical conduce a un remodelamiento VI con disminución de la FE y estos efectos pueden prevenirse con la estimulación biventricular[10]. Los participantes tenían cualquier tipo de bloqueo auriculoventricular (o fibrilación auricular con frecuencia lenta) sin ninguna restricción en cuanto a la función VI ni consideración de síntomas de insuficiencia cardiaca. El evento primario de interés fue el compuesto de mortalidad total u hospitalización por IC. De un total de 1810 pacientes 908 fueron randomizados a marcapaso convencional y 902 a estimulación biventricular. Los participantes del estudio tenían una FE promedio de 55%, duración QRS de 118 ms, 25% con fibrilación auricular y 17% con bloqueo completo de rama izquierda. Después de un seguimiento de 67 meses, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al evento compuesto de interés, aunque parece haber una tendencia en favor de la estimulación biventricular (HR 0.87, p=0.08)[11]. En análisis de subgrupos de pacientes con fracción de eyección <50% o >50% se confirmó la tendencia en favor de la estimulación biventricular, aunque no estadísticamente significativa. Este estudio sugiere que en pacientes con bloqueo auriculoventricular e indicación de marcapaso permanente que tengan una función ventricular izquierda normal, no hay una evidencia clara que un dispositivo biventricular sea superior a la estimulación ventricular derecha estándar, al menos en mediano plazo.

Unas cuantas observaciones a cerca de estos dos estudios (***Tabla 1***). Primero se observa que a pesar que ambos estudios evalúan el rol de la estimulación biventricular en pacientes con bloqueo auriculoventricular e indicación de marcapaso permanente, los participantes incluidos en el estudio ***BLOCK HF*** tenían un mayor riesgo de desarrollar eventos debido a que incluyó participantes con síntomas de IC y disfunción ventricular izquierda. Adicionalmente el evento compuesto de interés incluye el remodelamiento ventricular izquierdo en el caso del estudio ***BLOCK HF***. Por otro lado, el estudio ***BIOPACE*** incluyo pacientes más saludables y con menor riesgo de desarrollar cardiomiopatía por estimulación VD. Aún más en el estudio ***BIOPACE*** el evento de interés solo incluyo mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardiaca sin incluir un indicador de remodelamiento VI, lo cual en una población relativamente sana disminuye los chances de probar beneficio con TRC. Es posible que con un seguimiento más prolongado o con la inclusión de un criterio de remodelamiento del VI, el estudio ***BIOPACE*** pueda demostrar los beneficios de la estimulación biventricular en pacientes con función VI normal.

Terapia de resincronización en pacientes con complejo QRS angosto

Algunos son los estudios clínicos que han intentado evaluar el rol de la TRC en pacientes con IC sistólica y QRS angosto. Los estudios iniciales incluyeron pocos pacientes y compararon la respuesta de parámetros ecocardiográficos de remodelación reversa al igual que parámetros clínicos entre grupos de pacientes con QRS >120 ms y <120 ms, demostrando preliminarmente que la respuesta a TRC podría ser similar en ambos grupos, sugiriendo así un potencial beneficio de la TRC en QRS angosto [12,13]. Estos estudios fue-

TABLA 1.
Estimulación biventricular en comparación con estimulación ventricular derecha.

	BLOCK HF	BIOPACE
Número de participantes	918	1810
Edad promedio (DS)	74 (10)	74 (9)
Fracción de eyección VI	40 (8.4)	55.4 (12.2)
Clase funcional NYHA	II o III > 85%	Sin restricción
Bloqueo AV completo, N	46%	22%
Fibrilación auricular	53%	22%
Duración promedio QRS (ms)	124 (32)	118 (31)
Bloqueo completo rama izquierda	35.2	17.2%
Seguimiento (meses)	37	67
Evento primario	Mortalidad total, hospitalización por insuficiencia cardíaca o incremento en volumen sistólico final VI > 15%	Mortalidad total u hospitalización por insuficiencia cardíaca

ron seguidos por el estudio RethinQ el cual convenció a una parte de la comunidad médica que la TRC no ofrece ningún beneficio clínico en este grupo de pacientes. Sin embargo el estudio RethinQ fue criticado debido a que los eventos de interés evaluados no fueron clínicos (insuficiencia cardiaca o mortalidad), sino más bien la evaluación del consumo pico de oxigeno que no ha demostrado ser un parámetro valido indicativo de mejoría clínica. El debate ha persistido debido a que otros estudios pequeños sugieren mejoría en síntomas, capacidad funcional y calidad de vida en este grupo de pacientes [14]. ***Dos estudios recientemente publicados confirman, esta vez con contundencia, que la terapia de resincronización no debe ser indicada en este subgrupo.***

El estudio clínico ***ECHO-CRT*** *(Echocardiographic Guided Cardiac Resyncrhonizacion Therapy)*[15]. tuvo como objetivo evaluar si la terapia de resincronización cardiaca reduce mortalidad o exacerbación de la IC en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica, clase funcional III o IV, una FE menor a 35%, indicación estándar para un desfibrilador, duración del complejo QRS menor a 130 ms y con evidencia ecocardiográfica de disincronía ventricular El evento primario de interés fue mortalidad total u hospitalización por exacerbación de IC. Entre las características importantes de los participantes se destaca una duración del complejo QRS promedio de 105 ms, 90% con una clase funcional III, una fracción de eyección VI de 27% y dilatación ventricular severa, después de una terapia medica optimizada de acuerdo a las guías actuales. De un total de 809 pacientes todos con un sistema biventricular, 405 fueron asignados al grupo (TRC inactiva) control y 404 a terapia de resincronización. Después de un seguimiento de 19 meses, el estudio fue interrumpido por falta de beneficio de la terapia de resincronización. El evento primario ocurrió en 29% de pacientes con TRC y en 25% en el grupo control (HR 1.2, p = 0.15), lo más resaltante fue el mayor riesgo de mortalidad observado en el grupo de TRC (1.8 veces mayor, p=0.02) con un riesgo de mortalidad cardiovascular 4.2 veces mayor en comparación con el grupo control. Este estudio es una prueba concluyente que la TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica severa y clase funcional III o IV, complejo QRS angosto y evidencia de disincronía ventricular ecocardiográfica, no se benefician de la TRC y por el contrario esta terapia está asociada a un riesgo mayor de mortalidad.

El estudio ***LESSER-EARTH*** *(The Evaluation of REsyncrhonization Therapy for Heart Failure Trial)*[16] similar al estudio ECHO CRT, tuvo como objetivo comparar los efectos de la TRC activa o inactiva en pacientes con disfunción VI severa y complejo QRS angosto. Los pacientes tenían indicación convencional para un desfibrilador, FE VI <35%, complejo QRS <120 ms e insuficiencia cardiaca sintomática. A diferencia del estudio ECHO CRT, no se incluyó la evaluación de disincronía y no hubo límite inferior de la duración del complejo QRS. Asimismo el evento de interés fue la evaluación de los cambios de la capacidad funcional a los 6 y 12 meses. El método para evaluar la capacidad funcional consistió en medir la duración del ejercicio de acuerdo a un protocolo de carga constante equivalente al 75% del consumo máximo de oxigeno determinado con una prueba de esfuerzo cardiopulmonar realizada previamente. Los eventos secundario incluyeron cambios en la FE, volumen sistólico final VI, cambio en la clase funcional además de otros incluyendo calidad de vida. El estudio enroló solamente 88 pacientes, la mitad asignados a TRC activa y la otra mitad a TRC inactiva (grupo control). El estudio que comenzó en el 2003 fue definitivamente interrumpido en el 2011, al demostrarse que la TRC en esta población en lugar de promover remodelamiento reverso y sincronía VI, promovió disincronía y además fue asociada a disminución de la capacidad funcional. Importante resaltar que este estudio demuestra una correlación directa entre la promoción de disincronía (el grupo con TRC activa hubo incremento de la duración del complejo QRS de 40 ms a los 12 meses) y el incremento de eventos clínicos como el empeoramiento de la clase funcional. Debido al pequeño grupo de pacientes no se pudo demostrar un aumento en el riesgo de mortalidad. Con este estudio se concluye prácticamente en forma definitiva que en pacientes con poca o ninguna evidencia de disincronía inicial, a pesar de la presencia de disfunción ventricular severa y limitación funcional avanzada, la TRC está asociada con la falta de beneficio clínico y por el contrario puede promover disincronía y efectos adversos en la capacidad funcional. La ***Tabla 2*** resume los recientes estudios y los pone en perspectiva con el estudio ***RethinQ***.

TRC en pacientes con QRS ancho sin bloqueo de rama izquierda

Los grandes estudios que han confirmado el beneficio de la

TABLA 2.
Estudios de TRC en paciente con QRS angosto.

	RethinQ 2007	LESSER-EARTH	EchoCRT
Número de participantes	172	159	809
Edad promedio (DS)	60 (12)	61 (10)	57 (12)
Fracción de eyección VI (%)	26	25	27
Clase Funcional NYHA	III	III o IV	II, III (95%) o IV
Duración QRS en ms (número de sujetos)	>120 (53); <120 (147)	Promedio 105 ms	Promedio 105 ms
Seguimiento (meses)	6	12	12
Evento primario	Aumento del consumo de oxigeno pico en prueba de esfuerzo cardiopulmonar	Duración submaxima de ejercicio (en minutos)	Evento combinado de mortalidad total u hospitalización por IC.
Eventos secundarios	Cuestionario de calidad de vida, prueba de caminata de 6 minutos, parámetros ecocardiográficos de remodelamiento reverso, sobrevida.	Parámetros ecocardiográficos de remodelación reversa, clase funcional NYHA, calidad de vida, niveles de péptido natriurético auricular, prueba de caminata de 6 minutos.	Hospitalización por IC, clase funcional NYHA, calidad de vida, mortalidad total.
Resultado de TRC	El grupo en TRC no mostro ninguna diferencia en el evento primario o secundario	TRC aumentó los eventos clínicos y fue asociada con la promoción de disincronía VI.	TRC no redujo la incidencia de muerte u hospitalización por IC. Se observó aumento de la mortalidad en los tratados con TRC.

VI (Ventrículo izquierdo), **TRC** (Terapia de te sincronización cardíaca), **IC** (Insuficiencia cardíaca)

TRC en pacientes con IC sistólica no han discriminado en el tipo de defecto de conducción interventricular siempre que el QRS sean >120 ms. Sin embargo, ha sido demostrado que el bloqueo de rama izquierda (BRI) es el defecto de conducción más prevalente en pacientes con IC severa, dato que se ha comprobado en las características de los grupos randomizados estudiados en los más grades estudios en TRC como el ***MIRACLE*** [17] y el ***CARE-HF*** [2], donde aproximadamente el 70% de la población tuvo BRI. El grupo de pacientes sin BRI ha sido siempre menor y en ellos los resultados de la TRC generalmente no han sido favorables, siendo demostrado en este grupo de pacientes (bloqueo de rama derecha[BRD] o trastorno no especifico de la conducción ventricular [TNECV]) una mayor morbilidad y mortalidad después de recibir TRC comparado con los de BRI[18].

Los avances en el entendimiento de la respuesta a la TRC en este grupo de pacientes han sido pocos en los últimos 3 anos. Un reciente estudio retrospectivo evaluó 496 pacientes que recibieron TRC, de los cuales 54 tuvieron BRD y 141 con TNECV, fueron comparados con los pacientes de BRI, y ambos grupos divididos de acuerdo al ancho del QRS (<150 o >150ms). Comparados con los pacientes con BRI, los pacientes sin BRI tuvieron menor respuesta en los parámetros ecocardiográficos de remodelación reversa, y cambio favorable de la clase funcional. Del mismo modo en el grupo sin BRI hubo un menor número de súper-respondedores y mayor número de no-respondedores. Todos estas diferencias fueron más favorables en el grupo de BRI con QRS > 150 ms[19].

Seguidamente, en un análisis de subgrupo del estudio ***RAFT***, 308 pacientes con QRS ancho sin BRI fue comparado con 1175 pacientes con BRI. El ochenta por ciento de los pacientes estaban en clase funcional NYHA II, la FEVI promedio fue 23%, la duración el QRS promedio de 152 ms. De los 308 pacientes sin BRI 141 tuvieron BRD y 167 TNECV. El evento primario combinado de mortalidad total u hospitalización por IC fue menor en pacientes con BRI que recibieron TRC. En contraste, no hubo reducción significativa de los eventos en los grupos de BRD y TNECV[20]. Quizás el único beneficio observado en pacientes sin BRI ocurrió en los pacientes con QSR >160 ms donde el riesgo del evento primario fue menor [HR 0.52 (0.29-0.96; P=0.0033)]. En el continuo intento de determinar cuáles son los pacientes sin BRI que pudieran beneficiarse de la TRC se realizó un sub-estudio del ***MADIT-CRT*** incluyendo 96 pacientes sin BRI con un intervalo PR >230 ms y se compararon los resultados de TRC con el grupo sin BRI y PR <230 ms. Los resultados arrojaron que los pacientes en TRC sin BRI y PR prolongado tuvieron una disminución de los eventos de IC y muerte (15/60 pacientes [25%]) comparado con sus homónimos que recibieron DIC (17/36 pacientes [47%]). Es de notar que los pacientes con PR prolongado en TRC tuvieron una tendencia a una reducción significativa de la probabilidad de muerte total (P=0.059), que se convirtió en significativa en el modelo multivariable con un 81% de reducción del riesgo de muerte total (P<0.001) comparado con el grupo de DIC. En contraste, los pacientes con PR normal que recibieron TRC tuvieron una tendencia al incremento de IC o muerte comparado con el grupo de DIC (P=0.065), que correspondió a un aumento del 45% del riesgo

de IC o muerte (P=0.078)[21].

Podemos concluir en respecto a este tema que no podemos recomendar el uso generalizado de la TRC en pacientes con IC sistólica, FEVI <35% sin BRI; y que el uso de TRC debe de ser limitado en esta población, personalizando la recomendación posiblemente en aquellos con un intervalo PR prolongado y QRS >160 ms. Actualmente se están conduciendo estudios multicentricos como el ***ENHANCE-CRT*** con el propósito de clarificar cuales son los pacientes sin BRI que pueden beneficiarse de la TRC.

TRC en pacientes con fibrilación auricular

La fibrilación auricular está presente en muchos pacientes con insuficiencia cardiaca, con una prevalencia <10% en pacientes con clase funcional 1 hasta aproximadamente 50% en pacientes con clase funcional IV[22]. Es ampliamente aceptado que la presencia de fibrilación auricular atenúa los beneficios de la TRC y esto en parte se explica, por la pérdida de sincronía auriculoventricular, pérdida de la contracción auricular, menor porcentaje de estimulación biventricular debido a los intervalos RR variables y frecuencias ventriculares más rápidas. Los grandes estudios clínicos de TRC excluyeron pacientes con fibrilación auricular. Solo un estudio de TRC permitió el enrolamiento de pacientes con FA permanente, con IC sistólica en clase funcional NYHA, si la frecuencia ventricular estaba controlada o si había planes de realizar ablación del nodo AV. Un total de 229 pacientes (12% de la población total) en el estudio RAFT tuvo FA permanente y en el estudio de subgrupo la TRC brindo un mínimo beneficio de la TRC en esta población. Este resultado no fue totalmente aceptado como concluyente ya que solo un tercio de los pacientes en el grupo de TRC recibió estimulación biventricular más del 95% del tiempo[23].

Hasta ahora no se ha estudiado si la adición de la ablación del nodo auriculoventricular en pacientes con FA permanente puede mejorar la respuesta a la TRC.

Los resultados del registro ***CERTIFY*** *(Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry)* fueron recientemente publicados[24]. El objetivo principal fue determinar si en pacientes con FA permanente la TRC con ablación del nodo AV es mejor que TRC con terapia médica (control de la frecuencia) de FA. Este fue un registro multinacional que incluyo pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica, clase funcional III o clase IV ambulatoria, FE <35% con una duración QRS >120 ms en terapia de IC optimizada, todos con TRC. Los eventos de interés fueron mortalidad total y mortalidad cardiaca. La población fue dividida en dos grupos: 895 pacientes con manejo farmacológico de la FA y 443 pacientes que además de la TRC fueron sometidos a la ablación del nodo auriculoventricular. La información de un grupo control de 6046 pacientes en ritmo sinusal con TRC fue utilizada para comparar los eventos de interés. Cabe resaltar que la mayoría de pacientes tenia BCRI (60% en el grupo de ablación nodal y 85-90% en los otros dos), la duración media del complejo QRS fue de 155-160 ms y una FE media de 26-27%. El grupo de ablación nodal tuvo un porcentaje de estimulación biventricular de 96% promedio, comparado con 92% en el grupo ritmo sinusal y solo 87% en el grupo de tratamiento médico. Después de un seguimiento promedio de 37 meses el grupo de pacientes con tratamiento médico de FA tuvo mayor mortalidad total y mortalidad cardiovascular comparada con los otros dos grupos. Más aun, el grupo de ablación nodal tuvo una mortalidad total y cardiovascular similar que el grupo en ritmo sinusal. Estos resultados fueron revalidados después de un análisis multivariable, el tratamiento médico de la FA estuvo asociado a un riesgo 1.5 veces mayor de mortalidad total comparado con el grupo en ritmo sinusal y una magnitud similar de mortalidad cardiaca; mientras que la ablación nodal se asoció a una mortalidad total y cardiaca similar a la del grupo en ritmo sinusal. Adicionalmente en el análisis del remodelamiento reverso del VI, el grupo de ablación nodal y ritmo sinusal tuvieron una disminución sostenida del volumen sistólico final del VI a los 12, 24 y 36 meses, mientras que el grupo de tratamiento médico este parámetro tuvo cambios mínimos. Cabe destacar que este es un registro y no un estudio clínico randomizado y los resultados deben interpretarse en ese contexto. Sin embargo es inquietante saber que en pacientes con fibrilación auricular permanente que sean candidatos a TRC la ablación del nodo sinusal incrementa las posibilidades de respuesta y que el tratamiento médico de la FA en este grupo no es óptimo. Este estudio sugiere que la mortalidad a largo plazo en pacientes con TRC, FA permanente y ablación nodal es similar a la de los pacientes con TRC y ritmo sinusal, mientas que los pacientes con TRC, FA permanente y control médico de la frecuencia ventricular tienen una mortalidad mayor.

Mejora de la respuesta a la TRC

Algoritmo de optimización: Estimulación VI sincronizada a la activación VD normal.

El algoritmo llamado AdaptivCRT™ consiste en adaptar la estimulación VI a la activación VD normal y así prevenir la estimulación VD. Adicionalmente el algoritmo realiza una optimización de los intervalos aurículo-ventriculares e inter-ventriculares. El principio que explica el potencial beneficio consiste en que la estimulación VI sola es preferible a la biventricular cuando existe una conducción aurículo-ventricular derecha normal (no debe existir retraso en la conducción al VD)[25], ya que la estimulación ventricular derecha puede ser perjudicial sobre todo si existe cardiopatía. El algoritmo ha sido validado previamente tanto en estudios hemodinámicos y en el estudio ***Adaptive CRT***[26]. La estimulación biventricular puede ser adaptada de acuerdo a la conducción eléctrica en ritmo sinusal y si la conducción AV intrínseca está presente y es normal a frecuencias menores a 100 por minuto la estimulación VI sola se adapta a un intervalo AV 70% del intrínseco pero mayor a 40 ms antes de la estimulación VD. Si este criterio no se cumple, el sistema provee estimulación biventricular.

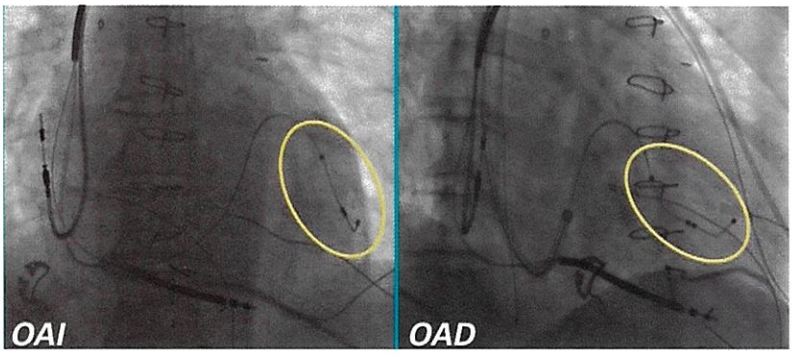


FIGURA 1.
El círculo demuestra el electrodo cuadripolar ventricular izquierdo. Los posibles vectores de activación son múltiples. Adicionalmente se puede activar el ventrículo izquierdo desde dos diferentes sitios en el ventrículo izquierdo (activación multi-punto). Panel izquierdo muestra una vista oblicua anterior izquierda. Panel derecho una vista oblicua anterior derecha.

Impacto del algoritmo AdaptivCRT en la tasa de re-admisión por IC a 30 días

*Evidencia del estudio **Adaptive CRT**.* Este estudio previamente ha demostrado que el algoritmo de estimulación VI preferencial es comparable con la optimización rigurosa guiada por ecocardiografía. El estudio original asigno TRC al algoritmo AdaptivCRT (aCRT) o a optimización guiada por ecocardiografía (control) y tuvo un seguimiento de 20 meses, en este estudio no hubo diferencia en la tasa de primera admisión por IC[26]. En este sub-estudio la tasa de re-hospitalización por IC fue de 19% con aCRT y 36% en el grupo control a los 30 días[27]. Aunque la tasa de re-admisión parece un evento de interés menor y poco convencional, en la actualidad hay una mayor atención por reducir la tasa de re-admisión por IC no solo como un indicador de atención de calidad sino porque en muchos casos los proveedores de salud no reciben reembolso económico si los pacientes con IC son readmitidos tempranamente. Entre las razone potenciales para explicar porque este algoritmo de optimización no mejoro la tasa de primera admisión pero si la tasa de re-admisión es que probablemente el algoritmo requiera de un cierto plazo para ser efectivo y demostrar beneficio. Adicionalmente está demostrado que la estimulación VD (aislada o como parte de la estimulación biventricular) promueve el remodelamiento ventricular, dilatación anular, regurgitación tricúspide, dilatación auricular derecha e incrementa el riesgo de fibrilación auricular. En conclusión es plausible que la menor tasa de readmisión por IC asociada al uso del algoritmo AdaptivCRT sea un beneficio adicional a la TRC y esté relacionada con la menor estimulación ventricular derecha.

TRC con estimulación en múltiples sitios del VI: Rol de los electrodos cuadripolares

Varios estudios pequeños muestran resultados positivos de la estimulación VI en múltiples sitios para mejorar la respuesta a la TRC, particularmente con la introducción de dos electrodos en diferentes ramas del seno coronario[28]. Comparado con la estimulación de TRC convencional (un único sitio en el VI) la estimulación en múltiples sitios puede dar lugar a una estimulación más homogénea del VI, debido a un frente de activación más extenso[29]. Sin embargo la colocación de más de un electrodo VI no es factible en muchos casos, además que expone al paciente a mayores riesgos. El advenimiento de los electrodos cuadripolares (***Figura 1***) podría disminuir los riesgos y proveer estimulación VI multipunto, al menos en dos sitios diferentes del VI aunque provenientes del mismo electrodo ubicado en una misma rama. Al momento no existe ningún estudio randomizado a gran escala, pero esta técnica promete ofrecer la alternativa de incrementar la respuesta a la TRC.

En la actualidad las cuatro mayores compañías que fabrican sistemas de TRC tienen en su arsenal electrodos cuadripolares, en diferentes formas y diferentes distribuciones de los cuatro sitios de estimulación, pero sola una de las compañías tiene el algoritmo para realizar la estimulación en dos polos diferentes del mismo electrodo cuadripolar.

En cuanto a la evidencia clínica de los beneficios lo estudios son pequeños y varios de ellos solo han demostrado resultados positivos en el escenario hemodinámico inmediato[30-33]. Solo uno de ellos ha hecho una evaluación con eventos clínicos a corto y mediano plazo (6 y doce meses)[33]. El estudio randomizado incluyo 44 pacientes con TRC y electrodos cuadripolares a estimulación convencional (n=22) o estimulación multi-punto (n=22). Después de un seguimiento de 12 meses, comparado con la estimulación convencional, el grupo de estimulación multi-punto tuvo mayores beneficios en cuanto al remodelamiento reverso del ventrículo izquierdo: una fracción de eyección más alta, menores diámetros y volúmenes sistólicos y diastólicos VI finales y una tendencia a una mejor clase funcional y un mayor porcentaje de pacientes con una súper-repuesta. Estos datos son prometedores, pero se necesitan estudios prospectivos randomizados grandes para confirmar el beneficio de la estimulación VI multi-punto con el uso de los electrodos cuadripolares, además de responder interrogantes como si la estimulación multi-sitio debe ser usado de primera línea en todos los pacientes que califiquen para TRC o como terapia de rescate.

CONCLUSIONES

La literatura reciente sugiere que en pacientes con disfunción VI leve-moderada (FE >35%), IC e indicación de marcapaso permanente, la TRC es superior a la estimulación VD convencional; pero el beneficio no es claro en pacientes con una función VI normal. Asimismo la TRC en pacientes con IC y disfunción ventricular izquierda severa con un complejo QRS angosto l no tiene beneficios clínicos y por el contrario puede ser dañina al promover disincronía y un riesgo mayor de mortalidad. En el grupo de pacientes con IC sistólica, QRS >120 ms y sin BRI no está completamente comprobado que la TRC sea efectiva si se generaliza a toda esta población. Estudios prospectivos en pacientes sin BRI están siendo ejecutados y son necesarios para clarificar esta controversia. En pacientes candidatos a TRC con FA permanente la ablación del nodo AV resulta en una mortalidad total o cardiaca similar a los pacientes con TRC y ritmo sinusal, mientras que en estos pacientes el control médico de la frecuencia cardiaca está asociado a estimulación biventricular menos frecuente y mayor mortalidad total y cardiaca comparado con los pacientes en ritmo sinusal. Finalmente la estimulación multi-punto mediante los electrodos cuadripolares promete ser una alterativa plausible de incrementar la respuesta a la TRC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med **2002** ;346 (24): 1845-53.
2. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med **2005**; 352 (15): 1539-49
3. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med **2009**; 361(14):1329-38.
4. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation **2013**; 127 (3): e283-352.
5. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, et al. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. Circulation **2010**; 121 (18): 1985-91.
6. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. JAMA **2002**; 288 (24): 3115-23.
7. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. Circulation **2003**; 107 (23): 2932-7.
8. Sweeney MO, Prinzen FW. Ventricular pump function and pacing: physiological and clinical integration. Circ Arrhythm Electrophysiol **2008**;1 (2): 127-39.
9. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. N Engl J Med **2013**; 368 (17): 1585-93.
10. Yu CM, C han JY, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. N Engl J Med **2009**; 361(22): 2123-34.
11. Blanc J-J. Biventricular pacing for atril-ventricular block to prevent cardiac desynchronization (BIOPACE Trial). Paper presented at: European Scientific Meeting. ; September 1, **2014**; Barcelona, Spain.
12. Achilli A, Sassara M, Ficili S, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. J Am Coll Cardiol **2003**; 42 (12): 2117-24.
13. Yu CM, Chan YS, Zhang Q, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. J Am Coll Cardiol **2006**; 48 (11): 2251-7.
14. Foley PW, Patel K, Irwin N, et al. Cardiac resynchronisation therapy in patients with heart failure and a normal QRS duration: the RESPOND study. Heart **2011**; 97 (13): 1041-7.
15. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. N Engl J Med **2013**; 369 (15): 1395-1405.
16. Thibault B, Harel F, Ducharme A, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a QRS complex <120 milliseconds: the Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) trial. Circulation **2013**; 127 (8): 873-81.
17. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. JAMA **2003**; 289 (20): 2685-94.
18. Bilchick KC, Kamath S, DiMarco JP, et al. Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare patients. Circulation **2010**; 122 (20): 2022-30.
19. Dupont M, Rickard J, Baranowski B, et al. Differential response to cardiac resynchronization therapy and clinical outcomes according to QRS morphology and QRS duration. J Am Coll Cardiol **2012**; 60 (7): 592-8.
20. Birnie DH, Ha A, Higginson L, et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). Circ Heart Fail **2013**; 6 (6): 1190-8.
21. Kutyifa V, Stockburger M, Daubert JP, et al. PR interval identifies clinical response in patients with non-left bundle branch block: a Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy substudy. Circ Arrhythm Electrophysiol **2014**; 7 (4): 645-51.
22. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. Am J Cardiol **2003**; 91 (6A): 2D-8D.
23. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). Circ Heart Fail **2012**; 5 (5): 566-70.
24. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). JACC Heart Fail **2013**; 1 (6): 500-7.
25. van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A, et al. The hemodynamic effect of intrinsic conduction during left ventricular pacing as compared to biventricular pacing. J Am Coll Cardiol **2005**; 46 (12): 2305-10.
26. Martin DO, Lemke B, Birnie D, et al. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. Heart Rhythm **2012**; 9 (11): 1807-14.
27. Starling RC, Krum H, Bril S, et al. Impact of a Novel Adaptive Optimization Algorithm on 30-Day Readmissions: Evidence From the Adaptive CRT Trial. JACC Heart Fail **2015**; 3 (7): 565-72.
28. Leclercq C, Gadler F, Kranig W, et al. A randomized comparison of triple-site versus dual-site ventricular stimulation in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol **2008**; 51 (15): 1455-62.
29. Barbieri F, Pfeifer B, Berger T, et al. Comparison of conventional resynchronization therapy to multipoint pacing using two separate left ventricular leads by non-invasive imaging of cardiac electrophysiology. Eur Heart J **2015**; Jun 11. pii: ehv255.
30. Pappone C, Calovic Z, Vicedomini G, et al. Multipoint left ventricular pacing improves acute hemodynamic response assessed with pressure-volume loops in cardiac resynchronization therapy patients. Heart Rhythm **2014**; 11 (3): 394-401.
31. Zanon F, Baracca E, Pastore G, et al. Multipoint pacing by a left ventricular quadripolar lead improves the acute hemodynamic response to CRT compared with conventional biventricular pacing at any site. Heart Rhythm **2015**; 12 (5): 975-981.
32. Menardi E, Ballari GP, Goletto C, et al. Characterization of ventricular activation pattern and acute hemodynamics during multipoint left ventricular pacing. Heart Rhythm **2015**; 12 (8): 1762-9.
33. Pappone C, Calovic Z, Vicedomini G, et al. Multipoint left ventricular pacing in a single coronary sinus branch improves mid-term echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy. J Cardiovasc Electrophysiol **2015**; 26 (1): 58-63.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(4): 200-205

Artículo de Revisión

Estratificación de riesgo mediante variables eléctricas en insuficiencia cardíaca

Risk stratification by electrical variables in heart failure

Gabriel Sálica

Instiruto Tucumano del Corazon (ITEC). Hospital Angel C Padilla. Tucuman, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 11 de mayo de 2015
Aceptado después de revisión el
21 de junio de 2015
Online el 30 de noviembre de 2015
www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:
Predictores de Riesgo
Mortalidad
Pronóstico
Estratificación

Keywords:
Risk predictors
Mortality
Prognosis. Stratification

RESÚMEN

La insuficiencia cardiaca es un problema a escala mundial, con gran impacto en salud publica. Predecir su pronostico es un desafío, para lo que se han propuesto variables clínicas, ecocardiográficas y eléctricas que tratan de estimar el riesgo de muerte en esta población. Se presenta una revisión de las variables eléctricas (ancho QRS, intervalo QT, dispersión del QT y variabilidad del QT, micropotenciales terminales en el QRS, actividad ectópica ventricular y taquicardia ventricular no sostenida (TVNS), y micro alternancia de onda T), como indicadoras pronóstico en insuficiencia cardíaca.

Risk stratification by electrical variables in heart failure.

ABSTRACT

Heart failure is a global problem with a huge impact on public health. Predicting the outcome is a challenge, with many proposed clinical, echocardiography and electrical variables (QRS width, QT interval, QT dispersion, QT variability, QRS terminal micropotentials, ventricular ectopic activity, non-sustained ventricular tachycardia (NSVT) and microvolt T wave alternans), trying to estimate the risk of death in this population. A review of the electrical variables is presented as prognosis indicators in heart failure.

La insuficiencia cardiaca (IC), resultante de diversas afecciones cardiacas, representa un problema de salud publica a escala mundial. En Europa se ha estimado una prevalencia que varía del 0,4 al 2%, porcentaje que se incrementa rápidamente con la edad[1]. Se defina esta entidad como el estado fisiopatológico del corazón que fracasa en su función de bomba con la consecuente repercusión en el metabolismo de los tejidos periféricos[1]. Ditintas variables clínicas, ecocardiográficas y eléctricas intentan predecir el pronóstico y el riesgo de muerte en esta población.

Las variables eléctricas que evaluan el sustrato arritmico ***(Figura 1)*** y que a la vez son predictoras de mal pronóstico en pacientes con IC son las que se detallan en la ***Tabla 1***.

Ancho QRS

La tasa de QRS ancho reportada en la literatura varia entre el 24-47% para un QRS >120 mseg y el 12-29% cuando el QRS es >150 mseg[2]. El trastorno de conducción más frecuente es el bloqueo de rama izquierda (BRI) con una prevalencia del 25-36%, seguido por el bloqueo de rama derecha en el 4-6%[3]. La evaluación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) con medicina nuclear es un indicador de riesgo, así a menor FEVI mayor mortalidad[4]. El ancho del QRS seria un marcador del estado de la función sistólica, dado que a medida que aumenta la duración del mismo es mayor la disincronía, la cual tiene impacto en la función mecánica del ventrículo. Clark y col informaron alta prevalencia de QRS ancho en pacientes con IC moderada a severa, con una clara correlación entre la severidad de la disfunción sistólica y el ancho del QRS[5]. El estudio ***CONQUEST*** advirtio que la disfunción sistólica era más frecuente en pacientes con QRS ancho, reportando una prevalencia mayor al 70% cuando la duración del QRS fue superior a 150 mseg[6]. Sandhu y col evidenciaron similar asociación entre ancho del QRS y depresión de la función ventricular[7]. Son varias las publicaciones que han informado que la pre-

Autor para correspondencia: **Dra. Gabriel Salica.** Maipu 617. San Miguel de Tucumán (4000).
e-mail: gesalica@gmail.com

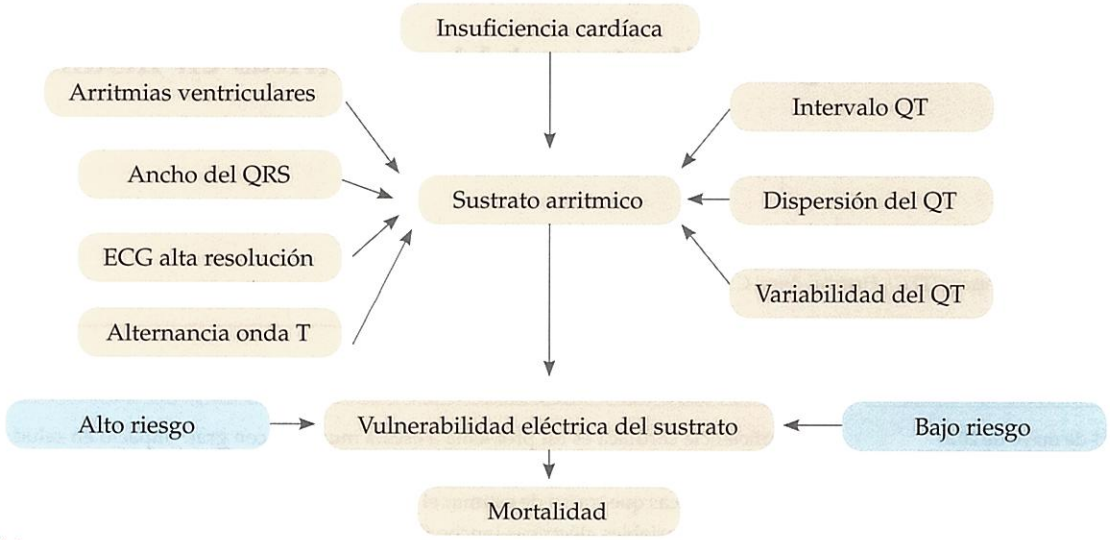


FIGURA 1.
Evaluación del sustrato arrítmico el la insuficiencia cardiaca por las distintas variables eléctricas.

sencia de un QRS ancho es un marcador de mortalidad en pacientes con IC[8]. El ***Registro Italiano***[9] de insuficiencia cardiaca con más de 5000 pacientes en un año de seguimiento encontró una fuerte asociación de riesgo entre mortalidad total, muerte súbita con el ancho de QRS, con un riesgo relativo de 1,7 y 1,5 respectivamente. Dicha asociación fue independiente de la edad, de la severidad de la falla cardiaca y del tratamiento farmacológico. Shenkman[6] mostró que en los pacientes con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) <35% la mortalidad era mayor cuanto más ancho era el QRS, superando el 60% con un QRS >150 mseg. En los estudios con cardiodefibriladores implantables (CDI) como el ***DEFINITE***[10], ***MADIT II*** [11] y ***SCD-HeFT***[12] que incluyeron pacientes con cardiopatía isquémica y no isquémica, se observo que pacientes con QRS >120 ms se beneficiaron más, en reducción de mortalidad, la rama tratamiento con CDI que la rama tratamiento médico. Un sub-análisis del estudio ***MUSTT***[13] concluyo que el BRI es un predictor de mortalidad y de riesgo arrítmico independiente de la FEVI y del estudio electrofisiológico (EEF).

Los cambios en el ancho del QRS durante el seguimiento también se consideran de gran interés como marcador pronóstico. En ***Tabla 2*** de manera comparativa se señalan los estudios que consideran el ancho del QRS como marcador de mortalidad.

Shamin y col[14] al evaluar 112 pacientes con IC en un periodo de 27 meses, encontraron que la progresión en la duración del QRS mayor del 20% respecto al QRS basal se asocio con mayor mortalidad en sujetos añosos.

En resumen, son distintas las alteraciones que acompañan al QRS ***(Figura 2)*** y el ancho del QRS que señala enfermedad miocárdica avanzada expresa dos aspectos, uno el trastorno mecánico representado por la disincronía que contribuye a la depresión de la función ventricular y el segundo un trastorno eléctrico que origina aumento de la dispersión de la refractariedad ventricular que predispone al desarrollo de arritmias ventriculares, dando al ancho del QRS valor pronostico para predecir mortalidad en IC.

Intervalo QT, Dispersión del QT y Variabilidad del QT

El intervalo QT es la suma de la toda la actividad eléctrica del ventrículo correspondiendo a las fases de despolarización y repolarización. Se ha postulado que el estrés miocárdico causado por un incremento en las presiones miocárdicas es capaz de generar lenta velocidad de conducción, alteraciones en la refractariedad y originar actividad disparada, cambios estos que resultan en prolongación del potencial de acción con consecuente inestabilidad eléctrica manifestada por la prolongación del QT[15,16]. Algunos autores observaron que la prolongación del intervalo QTc >440 mseg en pacientes con BNP elevado se asocia con un pronóstico adverso, considerando al intervalo QTc un marcador independiente de muerte arrítmica y muerte por falla cardiaca[17]. Otro estudio que enrolo más de 2200 pacientes con IC moderada a severa e intervalo QT >450 mseg presentó una mortalidad del 75% a los 5 años, independientemente de la edad y del ritmo de base[18] La heterogeneidad de la actividad eléctrica del miocardio se asocia con mayor riesgo de arritmias, que puede expresarse a través de la dispersión del QT (dQT). La dispersión del QT se define como la diferencia entre el intervalo QT máximo y mínimo en un ECG de 12 derivaciones. Galinier estudiando 205 pacientes con IC observó que una dQT >80 mseg incremento en 5 veces el riesgo de eventos arrítmicos y muerte súbita[19]. Sin embargo 2 estudios que evaluaron pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica y no isquémica, la dQT entre 50 y 100 mseg mostró tener pobre valor pronóstico en mortalidad total o muerte arrítmica[20,21]. Este pobre valor pronóstico puede estar relacionado con la gran variación de la dQT en pacientes con IC, que según distintos reportes varía de 20 a 65 mseg[22].

La duración del potencial de acción y la repolarización ventricular en sujetos normales suelen ser constante o con

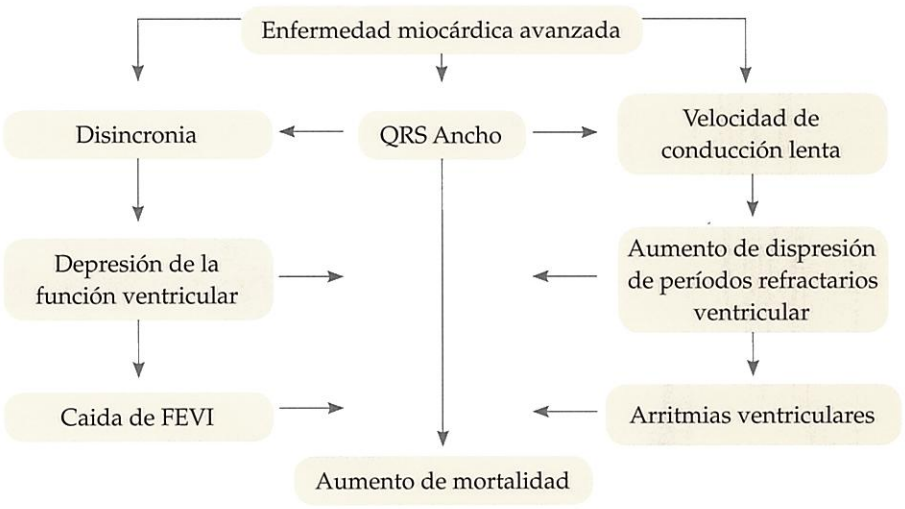


FIGURA 2.
Esquema de las alteraciones que acompañan al QRS.

pequeñas variaciones. La miocardiopatía dilatada con alteraciones estructurales, tales como hipertrofia, deposito de colágeno y un proceso de remodelación, dan lugar a cambios en la duración y en la dinámica del potencial de acción que surgen de la modificación en la expresión funcional de los canales, con alteraciones de distintas corrientes iónicas de K+, Ca+ que generan resistencia en la velocidad de conducción de la membrana y reducción en la repolarización, con el consiguiente aumento de los periodos refractarios, lo que favorece los mecanismos de reentrada y actividad disparada[23,24]. Berger comparando pacientes con IC y sujetos normales registro gran variación de la frecuencia cardiaca y mínima variación en el intervalo QT en sujetos normales, mientras que los pacientes con IC tuvieron una relación inversa es decir poca variación en la frecuencia cardiaca y gran variación del intervalo QT. En este mismo trabajo la variabilidad del QT se incrementaba con el empeoramiento de la clase funcional, pero era independiente de la fracción de expulsión[25]. Un sub-estudio del ***MADIT II***, que reclutó 817 pacientes con infarto previo y FEVI deteriorada (30%), tratados con terapia convencional o CDI, mostró que el aumento de la variabilidad del intervalo QT fue un predictor independiente de riesgo para TV y FV espontáneas, con el incremento de 1,8 veces en la intervención del dispositivo[26]. Un estudio posterior, con una población similar a la del ***MADIT***, con menor número de pacientes encontró resultados similares y puso en evidencia que la variación temporal del intervalo QT fue marcador de muerte súbita en pacientes post- infarto[27]. Con estos datos podemos asumir, aunque de manera parcial, que la duración del QT y la dispersión del mismo son marcadores de anormalidades en la repolarizacion ventricular y la variabilidad en la duración del intervalo QT (mas relacionada con el sistema nervioso autónomo), condicones predisponentes a mayor riesgo de arritmias ventriculares (***Figura 3***).

Electrocardiografía de alta resolución

La electrocardiografía de alta resolución (EAR) amplifica y filtra la señal eléctrica del QRS, lo que permite detectar **micro potenciales en la porción terminal del QRS** que re-

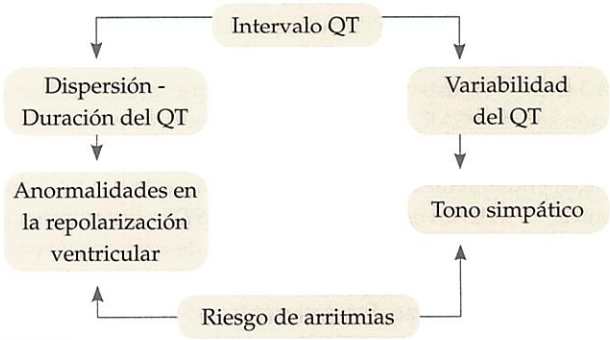


FIGURA 3.
Esquema de alteraciones del intervalo QT y riesgo de arritmias.

presentarían zonas de conducción lenta propicias para el desarrollo de arritmias (***Figura 4***). Estas zonas son comunes en las regiones infartadas o con escaras, territorios donde se encuentran zonas con fibrosis y con miocitos viables. La búsqueda de estos potenciales tardíos se realiza en base a tres mediciones, la duración total del QRS, la duración de la señal de baja amplitud detectada y la raíz cuadrada del voltaje de los últimos 40 mseg del QRS[9] La prolongación del QRS filtrado (QRSf) >114 mseg es al parecer las más especifica de las tres mediciones para el desarrollo de arritmias ventriculares[28,29], sin embargo se debe tener en cuenta también que el sitio de localización del infarto puede influir en los índices obtenidos de la EAR[30]. Debemos recordar que la presencia de potenciales tardíos detectados por la EAR son mas frecuentes cuando la arteria relacionada al infarto esta ocluida, con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 58%[31], además de que los potenciales tardíos también

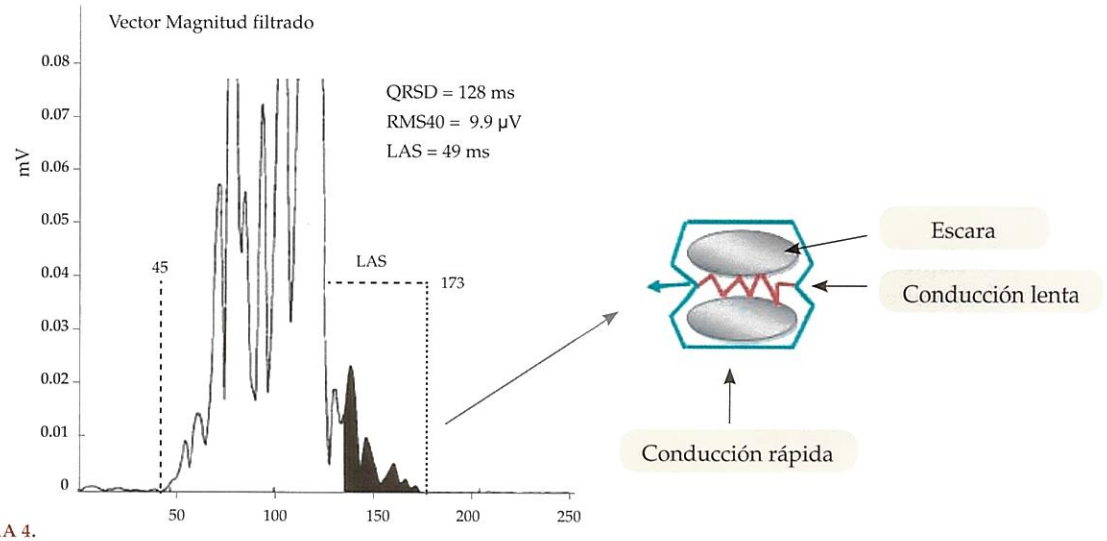


FIGURA 4.

Electrocardiografia de alta resolución anormal que evidencia QRSf >114 mseg y señales de baja amplitud en la porción final de QRS >40 mv (LAS).

sufren modificaciónes con la apertura mecánica de la arteria relacionada al infarto[32,33]

La EAR ha sido utilizada sobre todo en la evaluación de pacientes post infarto de miocardio, en la era post-trombolítca, con una incidencia de potenciales tardíos informada de entre el 15% y el 35%, y de estos, el 3,3% y el 9% padecen eventos arrítmicos o muerte súbita en un seguimiento de 1 a 3 años[28-29]. Existen también estudios que brindan información sobre la EAR, capaz de detectar aquellos pacientes con mayor probabilidad de desarrollar arritmias ventriculares independientemente de su etiología isquémica o no isquémica[29-34]. Los investigadores del ***MUSTT*** observaron que un QRSf >114 mseg se asocia con 28% de riesgo de eventos arrítmicos a 5 años, comparado con el 17% de aquellos con QRSf no prolongado. Estos pacientes ademas tenían mayor inductibilidad de taquicardia ventricular con protocolos poco agresivos de 2 dos extraestimulos, con especificidad del 57%, sensibilidad del 46%, valor predictivo positivo del 42% y negativo del 62%[35]. También existen informes que mencionan la EAR como útil en predecir muerte por progresión de falla cardiaca[36]. La mayoría de los estudios dan al test un alto valor predictivo negativo y un bajo valor predictivo positivo, esto permitiría ayudar a identificar a aquellos pacientes que tienen bajo riesgo. Sin embrago el valor predictivo positivo de la EAR puede ser más elevado cuando se la combina con una FEVI del 40% y la presencia de arritmias ventriculares complejas en el Holter[31].

Actividad ectópica ventricular y Taquicardia ventricular no sostenida (TVNS)

Los latidos ectópicos ventriculares son indicadores de inestabilidad eléctrica en pacientes con cardiopatía estructural. El presentar más de 10 extrasístoles ventriculares por hora, luego de un infarto agudo de miocardio mostró ser un importante factor de riesgo para mayor mortalidad[28-37]. Si bien esto fue descrito en la era pre-trombolítica, el estudio del grupo italiano para la supervivencia en el infarto (***GISSI 2***) informo una mortalidad del 5,5% en los pacientes que tenían más de 10 extrasístoles ventriculares por hora, en comparación con una mortalidad del 2% en aquellos que presentaban una frecuencia menor de las mismas[38]. El valor predictivo positivo de latidos ectópicos ventriculares post infarto para predecir arritmias cardiacas es del 5-15% y el valor predictivo negativo del 90%[39]. La combinación de latidos ectópicos ventriculares frecuentes y depresión de la función del ventrículo izquierdo es una asociación con mayor riesgo de muerte. Las características dinámicas de los latidos ectópicos ventriculares en su aspecto cualitativo y cuantitativo podrían ser un marcador de riesgo y sus patrones de presentación reflejar los mecanismos subyacentes. Glass y Lerma han creado un modelo matemático para el registro gráfico de las características dinámicas de las ectópias ventriculares, a través de la duración del intervalo entre dos latidos ectópicos ventriculares consecutivos, el intervalo de acoplamiento del mismo y el numero de latidos normales entre dos ectópias ventriculares consecutivos. Este modelo construye una ordenada de tres parcelas que puede representar, en escala de colores mostrando histogramas de cada una de las variables mencionadas con la frecuencia de presentacion de las mismas, y de este modo brindar una representación visual de las características cuantitativas y cualitativas de los latidos ectópicos ventriculares[40]. Estos mismos autores en una publicación posterior mostraron que los patrones de ectopia ventricular aumentan el riesgo de arritmias fatales, al analizar 227 registros de Holter de pacientes con infarto de miocardio y baja FEVI, evaluando la incidencia de arritmias como taquicardia ventricular sostenida, muerte cardiaca y mortalidad total en un periodo de seguimiento de 24 meses. Glass y Lerma encontraron que la presencia de elevada ectópica ventricular superior a 10

por hora y un intervalo de acoplamiento menor de 80 mseg fueron predictores de arritmias fatales, muerte cardiaca y mortalidad total, mientras que la prevalencia de formas repetitivas de presentación fue indicador de arritmias fatales, mortalidad total pero no de mortalidad cardiaca[41].

En el estudio *EMIAT*, que considero pacientes post-infarto con FEVI <40%, la mortalidad fue mayor en aquellos pacientes con actividad ectópica ventricular frecuente y taquicardia ventricular no sostenida (TVNS)[42].

Los resultados de los estudios *MADIT*[43].y *MUSTT*[44] también mostraron que la asociación de TVNS con baja FEVI es un marcador de mortalidad independientemente de la inducción de arritmias ventriculares en el estudio electrofisiologicos (EEF). La TVNS en la miocardiopatía dilatada no isquémica en registros de Holter tiene una prevalencia superior al 80%[45]. El estudio *GESICA*[46] puso en evidencia que la TVNS tendría un valor predictivo independiente de riesgo de muerte, aunque esto no fue confirmado por el *CHF-STAT*[47]. A su vez el estudio *DEFINITE*[48] observo que la tasa de mortalidad mejoraba sensiblemente con el uso del CDI en pacientes con FEVI del 35% y TVNS, y como contrapartida el estudio *AMIOVIRT* el CDI no mostró ventajas sobre la amiodarona en una población de similares caraacteristicas[49]. Grimm y col. observaron que en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica y terapia con CDI la incidencia de choques apropiados fue similar tanto en pacientes con TVNS como en aquellos que presentaron sincope, TV sostenida o FV antes del implante de CDI, lo que hace presumir el valor de la TVNS[50]. El estudio *PROMISE*[51] evaluó pacientes con miocardiopatía isquémica y no isquémica, en los que la actividad ectópica ventricular frecuente aislada y la TVNS no tuvieron influencia sobre la mortalidad total o arrítmica. Un metanálisis que incluyo estudios de pacientes con baja FEVI de etiología isquémica y no isquémica, las curvas ROC resultaron a favor de la TVNS como un fuerte predictor de muerte súbita y sobrevida libre de transplante[52].

En resumen existen abundantes datos que indican que la TVNS y una ectopia ventricular mayor a 10 por hora permite identificar, en la población que presenta disfunción ventricular izquierda, a los pacientes con mayor riesgo de muerte, con algunas posibles ventajas sobre los otros marcadores, ya que es un predictor independiente de otras variables.

Micro alternancia de onda T (MAOT)

La alternancia de la onda T refleja precisamente la alternancia en la repolarización a nivel celular muy probablemente porque se excede la capacidad del ciclo del calcio intracelular[53]. Para el registro de la MAOT es necesaria una frecuencia cardiaca elevada y un intervalo RR estable por lo que ésta no es reproducible durante fibrilación auricular o la presencia gran cantidad de latidos ectópicos ventriculares. La MAOT es considerada anormal cuando el cambio en el voltaje de la onda T es mayor de 1,9 microvolts registrado durante 1 minuto a una frecuencia cardiaca no menor de 110 lpm. El test de MAOT puede resultar positivo, negativo o indeterminado[54]. Sobre la base de los datos aportados por el *MADIT II*, en pacientes con IAM previo y deterioro de la FEVI, se evalúo la utilidad de la alternancia de la onda T, que sería un mejor marcador de riesgo que el ancho del QRS, para identificar a los pacientes de alto riesgo y aun mejor para reconocer a los de bajo riesgo. Un metanálisis posterior de 19 estudios que incluyo 2608 pacientes con insuficiencia cardiaca isquémica la MAOT demostró ser un predictor univariado de eventos arrítmicos[55]. Sin embargo en un sub-estudio del *SCD HeFT*[56] la MAOT no fue un marcador de riesgo para mortalidad o eventos arrítmicos. El estudio *MASTER*[57] en pacientes con baja FEVI e infarto previo, la MAOT no se relaciono con eventos arrítmicos. En el estudio *ALHPA*[58] que incluyo pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica y FEVI <40%, la MAOT se asocio con aumento en cuatro veces el riesgo de mortalidad y eventos arrítmicos. Otro estudio el *ABCD*[59] con una población similar el estudio ALHPA, atribuyo alto valor predictivo negativo (95%) a la MAOT, lo que permitiría seleccionar pacientes de bajo riesgo; sin embargo este no es extendido en el tiempo ya que al año la MAOT perdió su valor predictivo.

La MAOT sería entonces un método que podria resultar útil en la selección de pacientes de bajo riesgo, aunque dependiente del tiempo.

CONCLUSIONES

Existen variables como ancho del QRS, micro potenciales en la porción terminal del QRS, alternancia de la onda T, duración y dispersión del QT, que evalúan al sustrato arrítmico en si. Otras variables evaluan el impacto del tono simpático (sistema nervioso autónomo) en la variación del intervalo QT, y finalmente el papel protagónico de las arritmias ventriculares como marcadores de inestabilidad eléctrica. A pesar de la clara identificación de estas variables, la estratificación de riesgo en la insuficiencia cardiaca es aun hoy un desafío para predecir la probabilidad de ocurrencia de arritmias y muerte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Remme W, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Eur Heart J **2001**; 22: 1527–60.
2. Olshansky B. Wide QRS, Narrow QRS: What's the Difference? J Am Coll Cardiol **2005**; 46: 317-19.
3. Kashani A. Barold S. Significance of QRS Complex Duration in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol **2005**; 46: 183–92.
4. Alexanderson Rosas E. Estratificación pronóstica del paciente con cardiopatía isquémica. Arch Cardiol Mex **2003**; 73 Supl 1 S: 9-12.
5. Clark A, Goode K, Cleland J. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulant patients with chronic heart failure Eur J Heart Fail **2008**; 10: 696–702.
6. Shenkman H, Pampati V, Khandelwal A, et al. Congestive heart failure and QRS duration establishing prognosis study. CHEST **2002**; 122: 528–34.
7. Sandhu R, Bahler R. Prevalence of QRS prolongation in a community hospital cohort of patients with heart failure and its relation to left ventricular systolic dysfunction. Am J Cardiol **2004**; 93: 244–6.
8. Goldberger J, Cain M, Hohnloser S, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation / Heart Rhythm Society Scientific Statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying pa-

tients at risk for sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol **2008**; 52: 1179-99.
9. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. The Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators Florence and Pavia. Italy Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure. Am Heart J **2002**; 143: 398-405.
10. Kadish A, Dyer A, Daubert J, et al. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med **2004**; 350: 2151–8.
11. Moss A, Zareba W, Hall J., et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic use of an implanted defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med **2002**; 346: 877–83.
12. Bardy G, Lee K, Mark D, et al. For the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter–defibrillator for congestive heart failure N Engl J Med **2005**; 352: 225-37.
13. Zimetbaum P, Buxton A , Batsford W, et al. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. Circulation **2004**; 110: 766-9.
14. Shamim W, Yousufuddin M, Cicoria M, et al. Incremental changes in QRS duration in serial ECGs over time identify high risk elderly patients with heart failure. Heart **2002**; 88: 47–52.
15. Franz MR, Cima R, Wang D. Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias. Circulation **1992**; 86: 968–78.
16. Wang Z, Taylor L, Denney W. Initiation of ventricular extrasystoles by myocardial stretch in chronically dilated and failing canine left ventricle. Circulation **1994**; 90: 2022–31.
17. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, et al. Prolonged QTc interval and high B-Type Natriuretic Peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. Circulation **2003**; 107: 1764-69.
18. Sriram P, Helme S, Jatin A, et al. Prognostic value of QT interval and QT dispersion in patients with left ventricular systolic dysfunction: Results from a cohort of 2265 patients with an ejection fraction of <40%. Am Heart J **2003**; 145: 132-8.
19. Galinier M, Vialette J, Fourcade J, et al. QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure. Eur Heart J **1998** 19, 1054-62.
20. Fauchier L, Douglas J, Babuty D, et al. QT dispersion in nonischemic dilated cardiomyopathy. A long-term evaluation Eur J Heart Fail **2005**: 277–82.
21. Bente Brendorp B, Hanne Elming H, Li Jun L, et al. Congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function QT dispersion has no prognostic information for patients with advanced heart failure. Circulation **2001**; 103: 831-35.
22. Higham P, Campbell R. QT dispersion. Br Heart J **1994**; 71: 508–10.
23. Tomaselli G, Beuckelmann D, Calkins H, et al. Sudden cardiac death in heart failure: the role of abnormal repolarization. Circulation **1994**; 90: 2534-39.
24. Shah M, Akar F, Tomaselli G. Molecular basis of arrhythmias. Circulation **2005**, 112: 2517-29.
25. Berger R,. Kasper E, Baughman K, et al. Beat-to-Beat QT Interval Variability novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. Circulation **1997**; 96: 1557-65.
26. Haigney M, Zareba W, Gentlesk P, et al. The MADIT II Investigators. QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT II). J Am Coll Cardiol **2004**; 44: 1481–7.
27. Piccirillo G, Magrı D, Matera S, et al. QT variability strongly predicts sudden cardiac death in asymptomatic subjects with mild or moderate left ventricular systolic dysfunction: a prospective study. Eur Heart J **2007**; 28: 1344-50.
28. Bailey J, Berson A, Handelsman H, et al. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol **2001**; 38: 1902–11
29. Mancini D, Wong K, Simpson M. Prognostic value of an abnormal signal-averaged electrocardiogram in patients with no ischemic congestive cardiomyopathy. Circulation **1993**; 87: 1083-92.
30. Rosas M, Hermosillo AG, Infante O, et al. Relationship between the site of a myocardial infarction and signal-averaged electrocardiogram indices. Int J Cardiol **1998**. 31; 63 (2):129-40.
31. Hermosillo A, Araya V, Casanova J. Risk stratification of malignat arrhythmic events in patients with an acute myocardial infarction: role of an open infartc-related artery and the signal-averaged ECG. Coron Artery Dis **1995**, 6 (2): 169-77.
32. Hermosillo A, Horna M, Díaz F, et al. Effects of delayed recanalization of an occluded acute myocardial infarction-related artery using coronary angioplasty on late potentials. Coron Artery Dis **1995**; 6 (2): 169-77.
33. Hermosillo A, Dorado M, Casanova J, et al. Influence of infarct-related artery patency on the indexes of parasympathetic activity and prevalence of late potentials in survivors of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol **1993**; 22 (3): 695-706.
34. Galinier M, Albenque J, Afchar N, et al. Prognostic value of late potentials in patients with congestive heart failure. Eur Heart J **1996**; 17: 264-27.
35. Gomes J, Cain M, Buxton A, et al. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. Circulation **2001**; 104: 436–41.
36. Yi G, Keeling P, Goldman J,.et al. Prognostic significance of spectral turbulence analysis of the signal averaged electrocardiogram in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol **1995**; 75: 494–7.
37. Bigger J, Fleiss J, Kleiger R, et al. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. Circulation **1984**; 69: 250 –58.
38. Maggioni A, Zuanetti G, Franzosi M, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 Results. Circulation **1993**; 87: 312–22.
39. Crawford M, Bernstein S, Deedwania P, et al. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. J Am Coll Cardiol **1999**; 34: 912–48
40. Glass L, Lerma C, Shrier A. New methods for the analysis of heart beat behavior in risk stratification. Front Physiol **2011**; 2: 88: 1-5.
41. Lerma C, Gorelick A, Ghanem R, et al. Patterns of ectopy leading to increased risk of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. Europace **2013**; 15: 1304–12.
42. Julian D, Camm A, Frangin G, et al., European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. Lancet **1997**; 349: 667–74.
43. Moss A, Hall W, Cannom D, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med **1996**; 335: 1933–40.
44. Buxton A, Lee K, Fisher J, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med **1999**; 341: 1882–90.
45. Katritsis D, Camm J. No sustained ventricular tachycardia: where do we stand? Eur Heart J **2004**;25: 1093–99.
46. Doval H, Daniel R, Nul D, et al. Non sustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. Circulation **1996**; 94: 3198–203.
47. Singh S, Fletcher R, Fisher S; et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. N Engl J Med **1995**; 333: 77–82.
48. Kadish A, Dyer A, Daubert J, et al. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med **2004**; 350: 2151–8.

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

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(4): 206-210

Artículo Original

¿Es diferente el tratamiento antitrombótico en pacientes con síndromes coronarios agudos con y sin supradesnivel del segmento ST?

Is antithrombotic therapy different in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation?

Marcelo Trivi, Alejandro Lakowsky, Ernesto Duronto

En representación de los Inbestigadores del Registro EPICOR.
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires; Sanatorio Mater Dei; Fundación Favaloro

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 17 de julio de 2015
Aceptado después de revisión el 18 de agosto de 2015
Online el 30 de noviembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Conflicto de intereses: El registro EPICOR fue patrocinado por Astra Zeneca y el Dr. Alejandro Lakowsky es asesor médico de la misma empresa.

Palabras clave:
Registro
Síndrome coronario agudo
Infarto
Agentes antitrombóticos

RESÚMEN

Por su mayor carga trombótica, sería esperable un mayor uso de antitrombóticos en los síndromes coronarios agudos (SCA) con supradesnivel del ST (IAMCEST), que en aquellos sin (SCASEST). Para comprobarlo se utilizaron datos de la cohorte argentina de EPICOR, un registro internacional enfocado en el tratamiento antitrombótico de los SCA. Sobre 438 pacientes consecutivos externados vivos los IAMCEST (178,41%) eran más jóvenes que los SCASEST (260, 59%, 59±11 y 64±12 años, p<0,001), y presentaban menos antecedentes cardiovasculares (22% y 53%; p<0,001), infarto previo (8% y 24%; p<0,001) y angina crónica (2% y 16%; p<0,001).
Los IAMCEST recibían menos aspirina (23 y 53%, p<0,01) y clopidogrel (5 y 16%, p<0.01) previo a la internación comparados con los SCASEST, y más carga de aspirina (38 y 19%, p<0.01) y prasugrel (15 y 7%, p<0.05) durante la estadía hospitalaria. Al alta el tratamiento era similar, a excepción de mayor uso de prasugrel en los SCACEST (17 vs. 8%, p<0.05).
En conclusión, el tratamiento antitrombótico es ligeramente diferente comparando síndromes coronarios agudos con y sin supradesnivel del ST: los primeros reciben menos tratamiento previo y más carga durante la internación, aunque al alta el tratamiento es similar.

Keywords:
Registry
Acute coronary syndrome
Myocardial infarction
Antithrombotic agents

Is antithrombotic therapy different in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation?.

ABSTRACT

Is antithrombotic treatment different in patients with acute coronary syndromes with or without ST segment elevation in Argentina?
Due to the increased thrombotic burden of STEMI patients, we may expect an increased antithrombotic regimen compared to NSTEMI. To prove it, data from 438 consecutive patients (STEMI 41%, NSTEMI 59%) were included, who were discharged alive from the Argentine cohort of the EPICOR study, an international registry with focus on antithrombotic therapy in ACS. STEMI patients were younger than NSTEMI patients (59±11 vs. 64±12 years; p<0.001), and they had less cardiovascular history (22% vs. 53%; p<0.001), prior myocardial infarction (16% vs. 24%; p<0.001) and chronic angina (2% vs. 16%; p <0.001).
STEMI received less chronic aspirin (23 vs. 53%, p<0.01) and clopidogrel (5 vs. 16 p<0.01) compared with NSTEMI; but more aspirin (38 vs. 19%, p<0.01), and prasugrel loads (15 y 7%, p<0.05) during the hospital stay. At hospital discharge, the antithrombotic treatment was similar, with the exception of more use of prasugrel in STEMI patients (17 vs. 8%, p<0.05).
To conclude, antithrombotic treatment has little differences comparing STEMI and NSTEMI patients. STEMI patients receive less chronic and more in-hospital treatment. At hospital discharge both groups receive similar intensive regimens.

Autor para correspondencia: **Dr. Marcelo Trivi.** Blanco Encalada 1543 (1428) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
e-mail: marcelotrivi@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

En los últimos años hubo importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios agudos (SCA), lo cual se ha reflejado en diferentes guías y consensos[1-2].

A pesar de sus semejanzas, la diferenciación de SCA con supradesnivel del segmento ST (IAMCEST) y sin supradesnivel ST (SCASEST), ha quedado bien establecida en la cardiología. Estas diferencias se presentan en el cuadro clínico, la fisiopatología, los estudios complementarios y la terapéutica.

Una diferencia apreciable es la mayor carga trombótica de los IAMCEST comparados con los SCASEST: de hecho, en la angiografía coronaria la oclusión aguda trombótica total es frecuente en los primeros y rara en los segundos[3]. Sería esperable entonces una mayor utilización de antitrombóticos en los IAMCEST.

Sin embargo, no hay demasiados datos que avalen esta hipótesis. De hecho, no se han observado diferencias marcadas en el uso de antitrombóticos en SCA en varias publicaciones nacionales[4-5].

El estudio EPICOR (clinicaltrials.gov NCT01171404) es un estudio internacional, observacional, prospectivo, de gran tamaño, que incluyó 10.568 pacientes con un SCA dados de alta de 555 hospitales en 20 países, entre septiembre de 2010 y marzo de 2011[6]. El diseño de este estudio se enfocó en recabar información sobre la utilización del tratamiento antitrombótico para el manejo de los SCA en el contexto de la "vida real".

En la presente publicación, se utiliza la cohorte argentina del estudio EPICOR, para comparar la terapia antitrombótica en IAMCEST y SCASEST en las etapas prehospitalaria e intrahospitalaria en el ámbito de la práctica clínica en diferentes provincias y en centros de atención representativos de las distintas instancias del sistema de salud.

MÉTODOS

Población

La cohorte argentina del estudio EPICOR consistió en 438 pacientes consecutivos, externados vivos con diagnóstico de SCA, 178 (41%) con IAMCEST y 260 (59%) con SCASEST, respectivamente, incluidos en un lapso de 8 meses en 30 centros en 9 provincias. Los centros participantes trataron de reflejar el espectro del sistema de salud en Argentina, incluyéndose 8 hospitales universitarios, 5 centros no universitarios, 5 hospitales regionales o de comunidad, y 12 instituciones privadas. Estos centros de atención se categorizaron como de mediana o alta complejidad debido a que todos contaban con Unidad Coronaria, el 83% (25/30) con sala de hemodinamia (92% de ellos, las 24 horas), y el 73% (22/30) contaba con cirugía cardiovascular.

Características demográficas de la cohorte (*Tabla 1*)

La media de edad fue 62 años y el 76% de los pacientes eran varones. Los pacientes con IAMCEST eran más jóvenes que aquellos con SCASEST (59 ± 11 años versus 64 ± 12 años, respectivamente; p<0,001), y con un mayor porcentaje de varones (82 y 71%; p<0,04). No se detectaron diferencias en la altura, el peso corporal ni el índice de masa corporal entre quienes presentaron IAMCEST o SCASEST. El 71% de los pacientes eran hipertensos, el 50% presentaba hipercolesterolemia, el 19% eran diabéticos, el 28% eran fumadores, y el 27% obesos. Por otra parte, el 18% de los pacientes presentaba un IAM previo y 25% tenía antecedentes de revascularización.

Al comparar los antecedentes clínicos entre los grupos IAMCEST y SCASEST, la proporción de hipertensos fue menor en el grupo IAMCEST (62% y 77%; p<0,001), al igual que la hipercolesterolemia (43% versus 55%; p<0,03). Los pacientes con IAMCEST presentaban menos antecedentes cardiovasculares (22% y 53%; p<0,001), incluidos el infarto de miocardio (8 y 24%; p<0,001) y la angina de pecho crónica (2% y 16%; p <0,001).

No se observó ninguna diferencia en la proporción de pacientes con otros antecedentes distintos de los cardiovasculares, tabaquismo, diabetes mellitus u obesidad.

Intervenciones

Se efectuó coronariografía en similar proporción en ambos tipos de SCA (84% y 78%) aunque las angioplastias fueron más frecuentes en los pacientes con IAMCEST (66% y 47%; p<0,001) (Tabla 2). La reperfusión mediante intervención percutánea y/o trombolisis se indicó con más frecuencia a los pacientes con IAMCEST (79% y 47%; p <0,001). La tasa de realización de cirugía de revascularización miocárdica fue baja en ambos grupos, algo menor en los pacientes con IAMCEST (2% y 5%).

Análisis estadístico

En el análisis estadístico se incluye la descripción de la población del estudio y la comparación de los pacientes con IAMCEST o SCASEST.

Las comparaciones para las variables continuas fueron realizadas mediante la prueba t a dos colas. Para las variables categóricas, las comparaciones se realizaron mediante la prueba de Chi cuadrado, donde además se muestran los odds ratios (OD). El error global de tipo I se mantuvo en 0,05 utilizando la Tasa de descubrimientos falsos (False Discovery Rate, FDR) como corrección. Se presentan los valores p ajustados en los casos donde el test fue significativo y cuando el valor p bruto (raw p-value) era menor a 0,05 pero luego de la corrección superó el valor de 0,05 (adjusted p-value).

RESULTADOS

Tratamiento previo

Los pacientes IAMCEST recibían menos tratamiento antiagregante plaquetario previo (crónico) al momento del evento índice comparados con los SCASEST: tanto aspirina (23 y 53%, p<0,01), como clopidogrel (5 y 16%, p<0.01), y similar tratamiento anticoagulante oral (2 y 3%) (***Tabla 2***)

Tratamiento prehospitalario

El uso de medicación antitrombótica prehospitalaria fue

TABLA 1.
Características demográficas de los pacientes del Registro EPICOR

	IAMCEST (n=178)	SCASEST (n= 260)	Total (n= 438)
Edad en años: media (DS)	59,2 (11,52) #	64,0 (11,89)	62,1 (11,97)
Varones	146 (82,0%) *	186 (71,5%)	332 (75,8%)
BMI: media (DS)	28.3 (4,15)	28.4 (4,34)	28.4 (4,26)
Hipertensión	111 (62,4%) #	201 (77,3%)	312 (71,2%)
Hipercolesterolemia	76 (42,7%) *	142 (54,6%)	218 (49,8%)
Diabetes mellitus	26 (14,6%)	59 (22,7%)	85 (19,4%)
Historia familiar coronaria	35 (19,7%)	47 (18,1%)	82 (18,7%)
Tabaquismo	118 (66,2%)	161 (71,9%)	122 (27,9%)
Enfermedad CV previa	39 (21,9%) #	137 (52,7%)	176 (40,2%)
IAM previo	15 (8,4%) *	62 (23,8%)	77 (17,6%)
ATC previa	17 (9,6%) *	64 (24,6%)	81 (18,5%)
CRM previa	5 (2,8%)	22 (8,5%)	27 (6,2%)
Angina crónica	3 (1,7%)*	41 (15,8%)	44 (10,0%)
TIA / ACV	4 (2,2%)	10 (3,8%)	14 (3,2%)
Enfermedad vascular periférica	8 (4,5%)	23 (8,8%)	31 (7,1%)

BMI: Indice de masa corporal; **CV**: Cardiovascular; **IAM**: Infarto agudo de miocardio; **ATC**: Angioplastia transluminal coronaria; **CRM**: Cirugía de revascularización miocárdica; **TIA** Ataque isquémico transitorio; **ACV**: Accidente cerebrovascular. *p<0,05; #p<0,01; **IAMCEST:** Infarto agudo de miocardio con elevación del ST, **IAMSEST**: Infarto agudo sin elevación del ST.

muy bajo: se utilizaron fibrinolíticos en el 2% de los casos, aspirina en el 7%, clopidogrel en el 2%, y heparinas de bajo peso molecular en <1% de los casos, pese a que se realizó un ECG en el momento del primer contacto médico (prehospitalario) a un tercio de los pacientes y se observaron signos de isquemia en el 98% de los IAMCEST y el 66% de los SCASEST. No hubo diferencias entre IAMCEST y SCASEST en: carga de aspirina (8 y 5%), de clopidogrel (3 y 1%), fibrinolíticos (1 y 0%) y heparinas (2 y 2%).

Tratamiento intrahospitalario

Se usaron fibrinolíticos sólo en el grupo IAMCEST (20 y 0%), principalmente estreptoquinasa y mucho menos t-PA (94 y 6%, respectivamente).

Se utilizó heparina y enoxaparina en similar proporción en los grupos IAMCEST y SCASEST: heparina 25 y 29% respectivamente, enoxaparina 21 y 24%. El total de uso de heparinas tampoco fue diferente: 46 y 53%, aunque es probable que no se considerase la heparina usada durante el procedimiento de revascularización.

La mayor diferencia se observó en el uso de antiagregantes plaquetarios: el grupo IAMCEST recibía menos tratamiento crónico con aspirina y clopidogrel (casi no había pacientes con nuevos antiagregantes) y recibió más carga de aspirina y prasugrel. La dosis de carga de tienopiridinas se usó más en el grupo IAMCEST (78 y 57%, respectivamente, p<0.001). Si bien se usó prasugrel en una baja proporción, se utilizó principalmente en IAMCEST, tanto durante la fase hospitalaria como al alta; ticagrelor no estaba comercialmente disponible en Argentina al momento de efectuarse el registro.

TABLA 2.
Tratamiento antiagregante plaquetario previo, durante la internacion y al alta n (%).

Tratamiento	Tipo	Previo	Carga	Mantenimiento	Alta
AAS	IAMCEST	41 (23%)	68 (38%)	160 (90%)	174 (98%)
	SCASEST	138 (53%)#	94 (19%)#	237 (91%)	257 (99%)
Clopidogrel	IAMCEST	9 (5%)	112 (63%)	114 (64%)	126 (71%)
	SCASEST	41 (16%) #	132 (52%)	185 (71%)	190 (73%)
Prasugrel	IAMCEST	0 (0)	27 (15%)	27 (15%)	30 (17%)
	SCASEST	3 (1%)	13 (5%)#	18 (7%)*	21 (8%)*

*p<0,05; #p<0,01 entre IAMCEST y SCASEST.**AAS:** Ácido acetil salicilico, **IAMCEST**: Infarto agudo de miocardio con elevación del ST, **SCASEST**: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

Los pacientes con SCASEST, con más antecedentes cardiovasculares, recibieron más tratamiento antitrombótico previo (y medicación cardiovascular) y menos durante la internación que aquellos con IAMCEST, por lo que los porcentajes al alta fueron similares.

DISCUSIÓN

El tratamiento antitrombótico es uno de los pilares del manejo de los SCA, tanto cuando se elige una intervención como en el manejo conservador. Sin embargo, a mayor cantidad e intensidad de antitrombóticos hay mayor riesgo de hemorragia, que puede contrapesar los beneficios de aquellos.

Sería preferible entonces usar más antitrombóticos cuando la carga trombótica sea mayor. En ese sentido parece apropiado ser más agresivo en el tratamiento antitrombótico en los IAMCEST, con más trombo visible, que en los SCASEST. Para ver si esta hipótesis se cumplía en la arena clínica, se usaron los datos de la cohorte argentina del estudio EPICOR, un registro internacional de SCA que está enfocado especialmente en el tratamiento antitrombótico de los SCA. Se compararon así variables demográficas, antecedentes, intervenciones y tratamiento antitrombótico de pacientes con IAMCEST y SCASEST. Puede observarse que ambos grupos son diferentes: los IAMCEST son más jóvenes y tienen menos antecedentes coronarios, mientras que los SCASEST muestran lo opuesto, por lo que reciben más medicación antitrombótica previa a la internación por SCA. Esta diferencia a favor de más tratamiento antitrombótico en la fase crónica de los SCASEST se equilibra por un más agresivo tratamiento antitrombótico intrahospitalario para los IAMCEST; es por ello que al alta el tratamiento antitrombótico (principalmente doble antiagregación plaquetaria) es casi generalizado y similar para ambos grupos. Prácticamente no se usó medicación antitrombótica prehospitalaria (¡ ni siquiera aspirina !); esto es llamativo, ya que como se mencionó, a la tercera parte de los pacientes se les realizó un ECG antes de la llegada al hospital, con cambios isquémicos en el 66% de SCASEST, y en el 98% de los IAMCEST. Durante la fase intrahospitalaria de tratamiento existe una alta tasa de indicación de doble antiagregación plaquetaria con aspirina y clopidogrel; el empleo de prasugrel fue bajo y principalmente en IAMCEST, lo que revela la preferencia de los nuevos antiagregantes en la angioplastia directa, más precoz y donde se prefiere un comienzo de acción más rápido.

Varias encuestas registraron el uso de antitrombóticos en los SCA en Argentina . Así en el estudio SCAR[5] había un 29% de tratamiento antiagregante previo en los IAMCEST; en nuestro estudio recibían aspirina previa un 23%. Al alta recibieron aspirina y tienopiridinas en forma similar (99-98% y 85-88%, respectivamente). En el registro CONAREC[4] que incluyó IAMCEST y SCASEST, el uso de aspirina y tienopiridinas al alta fue de 92 y 78% en IAMCEST y 95 y 66% en SCASEST, algo menor que en los estudios arriba mencionados. En el Registro Nacional de IAM[7] , publicado en esta Revista, se decribe un uso de aspirina de casi 99% y de heparinas de casi 70%, algo mayor que en los registros previos.

Por otro lado, en la cohorte alemana del estudio EPICOR[8] se usaron mucho más antiplaquetarios prehospitalarios y proporcionalmente más prasugrel, el cual también se utilizó más en IAMCEST (46%) que en SCASEST (23%), al igual que en nuestro estudio. Lo mismo ocurrió con la población total de EPICOR[9] y en el registro americano ACTION[10].

Dado que el estudio EPICOR fue diseñado para evaluar el tratamiento antitrombótico en SCA, probablemente se fue más minucioso en la recolección de los datos referidos a este tratamiento que en los otros registros. Así pudo establecerse la diferencia temporal en la administración de antiagregantes, que es lo que más diferencia el tratamiento de los IAMCEST con respecto a SCASEST: como tienen menos antecedentes cardiovasculares reciben menos tratamiento previo al evento y más dosis de carga, por lo que al alta se equilibran en valores similares. Cabría preguntarse si la mayor dosis de carga usada en los IAMCEST, tanto de aspirina como de tienopiridinas (que se observó también en el registro CONAREC [4]) tiene algún impacto clínico; este estudio no puede responder esa pregunta.

Limitaciones: Como se mencionó, el requisito de enrolar sólo a sujetos dados de alta vivos del hospital seleccionó necesariamente a una subpoblación de menor riesgo durante la fase aguda, pero la intención era recabar información completa durante un seguimiento prolongado (24 meses). El número de pacientes incluidos, 438 en nuestro país, puede ser considerado exiguo, pero es suficiente para observar diferencias entre los grupos, y similar al de otros registros sobre el tema realizados en Argentina. Aunque se trató de incluir una muestra de centros amplia en cuanto a sus características, tamaño y distribución geográfica, el análisis de los mismos demuestra que se trata de instituciones de mediana y alta complejidad, la mayoría con Unidades Coronarias y salas de Hemodinamia, resultando difícil reclutar centros de baja complejidad para este tipo de registros en Argentina.

CONCLUSIONES

El tratamiento antitrombótico es diferente en Argentina comparando sindromes coronarios agudos con y sin supradesnivel del ST: los primeros reciben menos tratamiento previo y más durante la internación, aunque al alta el uso de fármacos antitrombóticos es similar.

Apéndice

Listado de investigadores y centros participantes de EPICOR en Argentina:

Buenos Aires

Juan Fuselli (CEMIC), Sergio Varini (Centro Gallego), Ernesto Duronto (Fundación Favaloro), Marcelo Trivi (Instituto Cardiovascular-ICBA), Patricia Soria (Hospital Pirovano), Alejandro García Escudero (Sanatorio Nuestra Señora del Pilar, Ciudadela), Pablo Stutzbach (Sanatorio Las Lomas, San Isidro), Gustavo Cardonatti (Hospital de San Isidro), Carlos Rapallo (Sanatorio Itoiz, Avellane-

da), Christian Patocchi (Hospital Español de Bahía Blanca), Adrián Hrabar (Sanatorio Modelo de Quilmes), Raúl Badra (Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata), Simón Salzberg (Hospital Fernández), Ricardo Foyé (Sanatorio San Lucas, San Isidro, Buenos Aires), Carlos Rivas (Hospital Alemán, Buenos Aires)

Córdoba

Oscar Salomone (Hospital Privado), Ricardo Martellotto (Hospital Italiano), Marcelo Dellatorre (Clínica Colombo), Eduardo Moreyra (Sanatorio Allende)

Corrientes

Stella Macin (Instituto de Cardiología)

Jujuy

Gustavo Bustamante Labarta (Sanatorio Nuestra Sra del Rosario, San Salvador)

Mendoza

Raquel Saá Zarandon (Hospital Central), Federico Achilli (Hospital Italiano)

Río Negro

Roberto Bernardini (Sanatorio Juan XXIII, General Roca)

Rosario, Santa Fe

Gerardo Zapata (Instituo Cardiovascular Rosario), Marcelo Marino (Hospital de Emergencias Clemente Álvarez)

Salta

Edmundo Falú (Sanatorio El Carmen), Javier Sánchez (Instituto Cenesa)

Tucumán

Lilia Lobo Márquez (Instituto de Cardiología), Diego Stisman (Hospital General Lamadrid, Monteros), Héctor Luciardi (Hospital Centro de Salud)

BIBLIOGRAFÍA

1. Guías de manejo de los síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST. Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología (FAC) 2011-2012. Coordinación: Ernesto Paolasso. Rev Fed Arg Cardiol. **2012**; 41 (3): 218.
2. Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del Segmento ST Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología. Coordinación: Julio Bono. Rev Fed Arg Cardiol. **2014**; 43: 38.
3. Lee CW. Dual antiplatelet therapy for coronary artery disease. Circ J **2015**; 79: 255-62.
4. Pérez G, Costabel J, González N, et al. Infarto agudo de miocardio en la República Argentina. Registro CONAREC XVII. Rev Argent Cardiol **2013**; 81: 390-99.
5. García Aurelio M, Cohen Arazi H, Higa C, et al. Infarto agudo de miocardio con supradesnivel persistente del segmento ST?. Registro multicéntrico SCAR (Sindromes Coronarios Agudos en Argentina) de la Sociedad Argentina de Cardiología). Rev Argent Cardiol **2014**; 82: 275-84.
6. Bueno H, Danchin N, Tafalla M, et al. EPICOR (long-**t**Erm follow-up of antithrombotic management **P**atterns **I**n acute **COR**onary syndrome patients) study: rationale, design, and baseline characteristics. Am Heart J **2013**;165: 8-14.
7. Zapata G en representacion del Comité de Cardiopatía Isquémica. Registro Nacional de Infarto Agudo de Miocardio de la Federación Argentina de Cardiología. Etapa III. Rev Fed Arg Cardiol. **2006**; 35: 130-2.
8. Zeymer U, Heuer H, Schwimmbeck P, et al. The EPICOR Investigators. Guideline-adherent therapy in patients with acute coronary syndromes : The EPICOR registry in Germany. Herz **2015** ;40 (Supp 1): 27-35.
9. Bueno H, Sinnaeve P, Annemans L, et al; on behalf of the EPICOR investigators. Opportunities for improvement in anti-thrombotic therapy and other strategies for the management of acute coronary syndromes: Insights from EPICOR, an international study of current practice patterns. Eur Heart J: Acute Cardiovasc Care **2015**; pii: 2048872614565912 [Epub ahead of print]
10. Sherwood MW, Wiviott SD, Peng SA, et al. Early clopidogrel versus prasugrel use among contemporary STEMI and NSTEMI patients in the US: insights from the National Cardiovascular Data Registry. J Am Heart Assoc **2014;** 14: 3 (2): e000849 doi: 10.1161/JAHA.114.000849).

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(4): 211-216

Artículo Original

Evaluación de calidad atención del infarto agudo de miocardio

Quality of care evaluation for acute myocardial infarction

Ariel A Fernández, Fernando E Chiarini, María E Fassi, Marcos F de la Vega, Gustavo Pessah

Hospital Córdoba. 2012 - 2013. Córdoba, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

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

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Calidad de atención
Indicadores
Benchmarking
Infarto agudo de miocardio

RESÚMEN

Fueron objetivos del presente trabajo 1) evaluar mediante indicadores, la calidad de atención de los pacientes con un sindrome coronario agudo con elevacion del ST (SCACEST) asistidos en el servicio de Hemodinamia del Hospital Córdoba, en los años 2012 y 2013 cotejando ambos períodos; 2) comparar los hallazgos con estudios de calidad realizados en otros centros de la Argentina; y 3) conocer las características de la población estudiada y tratada por SCACEST – IAM, en el servicio de Hemodinamia del Hospital Córdoba en los períodos citados.

Metodos: Análisis descriptivo, prospectivo, transversal; sobre el total de pacientes asistidos por SCACEST – IAM durante 2012 y 2013. Para ello se utilizaron indicadores de calidad propios de la patología en estudio. Los datos se registraron en una planilla Excel.

Resultados: Se asistieron a 139 pacientes, mayoria de varones con edad promedio 55 ± 7 años. La localización anterior del infarto y la clase funcional Killip I fueron el hallazgo más frecuente. 5 pacientes ingresaron en paro cardiorrespiratorio. La antiagregación superó el 95%; y la anticoagulación a más del 92%. En el 9% de los casos, la reperfusión se obtuvo con fibrinolíticos. Tiempo ideal para el primer contacto médico-balón se obtuvo en promedio en el 25% de los casos. El tiempo ideal puerta-balón se logró en 46% y 33%, de los casos en 2012 y 2013 respectivamente. Ecocardiograma se realizó en 19% y 57% respectivamente en 2012 y 2013. Hipolipemiantes se administró en más del 97% de los casos; IECA en 89% y 87%; betabloqueantes en 96% y 78%, en 2012 y 2013 respectivamente. La tasa de mortalidad fue 3% en 2012 y 2% en 2013.

Conclusiones: La calidad de atención en el Servicio de Hemodinamia del Hospital Córdoba es acorde a la que refieren los patrones internacionales de calidad de atencion, similar a la de otros centros nacionales de referencia. No existen diferencias sustanciales en el benchmarking. Los hallazgos del presente trabajo debe activar no obstante una alarma en relación a los tiempos de reperfusión.

Quality of care evaluation for acute myocardial infarction.

Keywords:
Quality of care
Markers
Benchmarking
Acute myocardial infarction

ABSTRACT

The aim of the study was to assess by means of indicators, the quality of care for patients with STEACS assisted on the hemodynamics service of the Cordoba Hospital, in the years 2012 and 2013, comparing both periods; to benchmark (benchmarking) with quality studies conducted in other reference sites of the Argentina; and to understand the characteristics of the population studied and treated by STEACS - AMI, on the hemodynamics service of the Cordoba Hospital in the aforementioned periods.

Methods: Descriptive, prospective, cross-sectional analysis conducted on the total of patients assisted by STEACS - AMI during 2012 and 2013. Data were processed on an Excel spreadsheet. Quality indicators proper of the pathology were used in the study.

Autor para correspondencia: **Dr. Ariel A. Fernández.** Hospital Córdoba. Cordoba, Argentina. Avda Patria 656. Córdoba (5000), Argentina.
e-mail: a.galeno@hotmail.com

Results: There were 139 patients attended. Male predominance. Age: 55 ± 7 years. Anterior location of AMI and Killip class I at the clinic were the most frequent findings. Five patients were admitted with cardiac arrest.
Antiplatelet therapy exceeded 95%; and anticoagulation more than 92%. Reperfusion with fibrinolytic agents reached 9%. Ideal first-medical-contact-to-balloon time: 25% in average. Ideal door-to-balloon time: 46% and 33% in 2012 and 2013 respectively. Echocardiogram: 19% and 57% in 2012 and 2013 respectively. Lipid-lowering more than 97%; ACE 89% and 87%; Beta-blockers 96% and 78% in 2012 and 2013 respectively. Death rate: 3% in 2012 and 2% in 2013.
Conclusions: The quality of care in the service of hemodynamics of the Cordoba Hospital is adequate according to international standards of care, similar to other reference national centers. There are no substantial differences in benchmarking. The present study findings must activate an alarm regarding the time of reperfusion.

INTRODUCCIÓN

La calidad es un concepto primitivo, presente en la historia de la humanidad desde sus inicios. Es un término que posee más de un significado y que representa diferentes acepciones, que dependen tanto del tiempo en el que se utilice como en función de quien lo use, y lleva implícito un juicio de valor individual y colectivo, lo cual le imprime un carácter siempre relativo.
La Auditoría Médica permite la gestión del monitoreo y la comprobación de la implementación eficaz de una política de calidad en una organización de salud, siendo su objetivo mejorar constantemente los resultados de su actividad.
La secretaría de estado del Departamento de Salud del Reino Unido en 1989 considera la calidad de atención como "El análisis crítico y sistemático de la atención médica, incluyendo los procedimientos utilizados para el diagnóstico y tratamiento, el uso de los recursos y el desenlace resultante y calidad de vida para el paciente."
La *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization* (***JCAHO***)[1] y el *Institute for Healthcare Improvement* (***IHI***) establecieron que la manera de mejorar la calidad en la atención del paciente crítico debe basarse en asegurar la calidad del proceso estableciendo medidas que permitan valorar de forma directa aquello que hacemos. Los indicadores de resultados tienen limitaciones, por la influencia de muchos factores, no siempre modificables por los profesionales, planteando algunos problemas en la valoración de la calidad.
Los resultados en un paciente crítico, dependen tambien de factores del propio paciente (edad, sexo, factores de riesgo previo, comorbilidades, etc.), así como del tiempo de atención, gravedad, tratamientos instaurados, etc. Por tanto, los resultados en ocasiones pueden ser fruto del azar o de la naturaleza, más que de la asistencia proporcionada.
Para llevar a cabo la tarea de evaluación de las políticas de calidad, se necesitan de **indicadores de calidad**. LA ***JCAHO*** define a los indicadores de calidad como: "Una medida cuantitativa que puede ser usada como guía para monitorear y evaluar la calidad del cuidado médico significativo y dar soporte a las actividades asistenciales".
La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye la primera causa de muerte y morbilidad en el mundo occidental. En los países en vías de desarrollo, se estima que en los próximos años el número de muertes de causa cardiovascular se incrementará en forma significativa, incluso en una proporción mayor que en los países desarrollados. En la Argentina, uno de cada tres hombres y mujeres muere por causas cardiovasculares. El infarto agudo de miocardio (IAM) representa una de las manifestaciones más temidas de la enfermedad cardiovascular. Se ha calculado que en Argentina se internan entre 36.000 y 42.000 infartos por año, con tasas de mortalidad intrahospitalaria estables en las últimas 2 décadas, pese a la introducción de medidas de probado beneficio en términos de sobrevida.
Una de las posibles explicaciones que sustentan estos hallazgos es el hecho de que estas herramientas diagnósticas y de tratamiento, en especial la terapia de reperfusión, no implementada en todos los enfermos que deberían si o si recibirla. Así, se ha estimado que casi el 50% de los pacientes con IAM ingresados a centros asistenciales no reciben trombolíticos ni angioplastia primaria. Por otra parte, alrededor del 20% de los pacientes con IAM considerados teóricamente candidatos para terapias de reperfusión no reciben ninguna de ellas. Además, se han observado demoras prolongadas al tratamiento; con tiempos puerta-balón muy por encima de lo establecido en las pautas.
El *American College of Cardiology* (***ACC***) y la *American Heart Association* (***AHA***) desarrollaron indicadores para medir la calidad del cuidado cardiovascular en diversos escenarios clínicos. Esos indicadores permiten estandarizar la forma en que se mide y se compara la calidad de la atención en las diferentes instituciones.
Son pocas las instituciones de salud en nuestro país que miden y exponen, ya sea en forma interna o a la opinión pública, indicadores sobre el nivel de calidad de su atención. Tampoco hay iniciativas nacionales desde la salud pública que estimulen este tipo de informes como ocurre en otros países. Las iniciativas privadas de comunicación sobre calidad en salud no contemplan aún los indicadores de calidad para el manejo del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST - infarto agudo de miocardio (SCACEST – IAM).

Las iniciativas locales para medir la calidad del sistema integrado de salud pública en la asistencia del IAM[2], se llevaron adelante en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires por Piombo A y col [3], en una red de hospitales públicos del sur de la provincia de Buenos Aires; y por Fernández H y col[4] en el Registro Multicéntrico ***SCAR*** (Síndromes Coronarios Agudos en Argentina)

El desarrollo y uso de los indicadores de calidad, herramienta eficaz y fiable para la evaluación, sienta las bases para abordar objetivamente el problema de la variabilidad en la atención del SCACEST – IAM, tan prevalente y de tanta transcendencia, en términos de morbimortalidad. Se estima que solo el 10-20% de todas las prácticas médicas se basan en evidencias científica, recordando además que con frecuencia la adherencia a las guías de práctica clínica es escasa.

El análisis de la calidad de atención con indicadores de calidad (IC), incorpora métodos comunes de evaluación para unificar criterios, evaluar comparativamente (benchmarking), y disponer de información que permita el desarrollo de un sistema que garantice la excelencia en la asistencia del enfermo crítico con SCACEST – IAM con planes de calidad a punto de partida de datos cuantitativos validos, objetivos, y fiables.

En definitiva, se pretende conformar un sistema básico de trabajo que perrmita, evaluar periodicamente y de manera planificada, mejorar la calidad asistencial en los aspectos más relevantes del SCACEST – IAM en el Servicio de Hemodinamia del Hospital Córdoba, centro asistencial público, de alta complejidad y de referencia en el manejo del paciente crítico con SCACEST – IAM.

OBJETIVOS

General

Evaluar mediante indicadores, la calidad de atención de los pacientes con SCACEST – IAM asistidos en el servicio de Hemodinamia del Hospital Córdoba, en los años 2012 y 2013, cotejando ambos períodos.

Específicos

Evaluar comparativamente (benchmarking), con estudios de calidad realizados en otros centros de la Argentina, y conocer las características de la población estudiada y tratada por SCACEST – IAM, en el servicio de Hemodinamia del Hospital Córdoba en los períodos citados.

MÉTODOS

Se realizó un análisis descriptivo, prospectivo, de corte transversal; sobre el total de pacientes asistidos por SCACEST – IAM, durante los años 2012 y 2013.

Se definió como pacientes con SCACEST – IAM, a quienes sufrieron episodio de dolor precordial isquémico de duración ≥ 20 minutos, con elevación del segmento ST persistente ≥2 mm en dos o más derivaciones contiguas, dentro de las 24 horas de iniciados los síntomas.

Se definió necesidad de tratamiento de reperfusión de urgencia a la presencia de dolor anginoso >20 minutos de duración y cambios electrocardiográficos (elevación persistente del segmento ST en al menos dos derivaciones contiguas, o bloqueo de rama izquierda nuevo o presuntamente nuevo) con menos de 12 horas de evolución del evento.

Los datos de los pacientes fueron volcados en planilla Excel, desde donde se procesaron para su presentación.

Los indicadores de calidad de la asistencia brindada a los pacientes con IAM utilizados fueron los siguientes:

- Tiempo de acceso a la asistencia (min).
- Tiempo de llegada a sala de hemodinamia (min).
- Antiagregación con aspirina (al ingreso y al alta).
- Antiagregación con tiopiridina (al ingreso y al alta).
- Administración de anticoagulantes.
- Trombolisis precoz (<2hs. de evolución).
- Empleo de técnicas de reperfusión.
- ATC primaria precozmente realizada:

TABLA 1.

Factores de riesgo para infarto agudo de miocarddio en los pacientes asistidos, distribuidos por períodos estudiados (n=139).

Factores de riesgo	Año 2012 (n=79)	Año 2013 (n=60)	Total (n=139)
Tabaquismo (ex y/o activos)	64 (81%)	46 (77%)	110 (79%)
Hipertensión arterial	49 (62%)	38 (63%)	87 (63%)
Sobrepeso u obesidad	64 (81%)	39 (64%)	103 (74%)
Antecedentes heredofamiliares	18 (23%)	10 (17%)	28 (20%)
Diabetes	17 (21%)	14 (23%)	31 (22%)
Dislipemia	33 (42%)	24 (40%)	57 (41%)
Enfermedad venosa periférica	3 (4%)	2 (3%)	5 (4%)
Accidente cerebrovascular	1 (1%)	2 (3%)	3 (2%)
Insuficiencia renal crónica	2 (3%)	1 (2%)	3 (2%)
Infarto previo	10 (13%)	9 (15%)	19 (14%)
Angioplastia previa	4 (5%)	8 (13%)	12 (9%)
Cirugía de revascularización miocárdica	2 (3%)	2 (3%)	4 (3%)

TABLA 2.
Tratamiento médico de base en los pacientes asistidos, distribuidos por períodos estudiados (n=139).

Tratamiento médico de base	Año 2012 (n=79)	Año 2013 (n=60)	Total (n=139)
Aspirina	17 (22%)	12 (20%)	29 (21%)
Tiopiridinas	3 (4%)	5 (8%)	8 (6%)
Betabloqueantes	15 (19%)	6 (10%)	21 (15%)
Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina	26 (33%)	14 (23%)	40 (29%)
Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II	2 (3%)	0 (0%)	2 (1.5%)
Bloqueadores de canales del calcio	5 (6%)	4 (7%)	9 (6.5%)
Estatinas	11 (14%)	7 (12%)	18 (13%)

Tiempo PCM-balón <120 min.
Tiempo puerta-balón <90 min.
- Realización de ecocardiografía durante la internación.
- Indicación de betabloqueantes al alta.
- Indicación de IECA al alta.
- Indicación de hipolipemiantes al alta.
- Mortalidad intrahospitalaria.

RESULTADOS

Se asistieron en total 139 pacientes con SCACEST – IAM en los años 2012 y 2013 en el Servicio de Hemodinamia del Hospital Córdoba; correspondiendo 79 casos al año 2012 y 60 al 2013.

En ambos períodos hubo claro predominio de la patología en el sexo masculino, 70 (89%) hombres en 2012 y 56 (93%) asistidos en 2013. El promedio de edad en 2012 fue de 56 ± 7 años, mientras que en 2013 de 54 ± 7 años.

Dentro de los factores de riesgo para cardiopatía isquémica, en ambos períodos predominaron como más relevantes: tabaquismo, sobrepeso / obesidad, hipertensión arterial y dislipemia (**Tabla 1**).

Al analizar el tratamiento médico de base de los pacientes estudiados, los fármacos más utilizados fueron: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), aspirina, betabloqueantes y estatinas (**Tabla 2**).

La localización más frecuente del IAM fue de cara anterior en el año 2012 y de cara inferior en 2013. Considerando ambos períodos la localización más común fue la anterior.

Los pacientes ingresaron con clase Killip I en ambos períodos, como el contexto clínico más frecuente.

Se registraron 5 pacientes que ingresaron en paro cardiorrespiratorio al hospital, 2 de ellos en 2012 y 3 en 2013 (**Tabla 3**).

En relación con los indicadores de calidad, podemos apreciar que en general los tiempos de arribo de los pacientes, tanto al acceso al sistema de salud, como al servicio de hemodinamia fueron superiores a los que establecen las Guías.

La indicación de antiagregación plaquetaria con aspirina y tienopiridinas (dosis de carga a su ingreso y dosis de mantenimiento) fue alta, mayor al 95% del total de pacientes.

La terapia anticoagulante estuvo indicada en mas del 92% de los casos.

La tasa de reperfusión con fibrinolíticos fue poco utilizada, ≥9% en el 2012, teniendo en cuenta la disponibilidad de la angioplastia primaria como tratamiento de eleccion del IAM.

Los tiempos de primer contacto médico-balón y puerta-balón fueron elevados en ambos períodos estudiados. El tiempo ideal primer contacto médico-balón se alcanzó en el 27% y 23% de los pacientes (en 2012 y 2013) respectivamente; en tanto que el tiempo ideal puerta-balón se logró

TABLA 3
"Características clínico-electrocardiográficas de los pacientes asistidos, distribuidos por períodos estudiados (n=139).

Características clínico – electrocardiográficas		Año 2012 (n=79)	Año 2013 (n=60)	Total (n=139)
Localización del IAM	IAM anterior	48 (61%)	29 (48%)	77 (55%)
	IAM inferior	26 (33%)	30 (50%)	56 (40%)
	IAM lateral	16 (20%)	13 (22%)	29 (21%)
	IAM posterior	4 (5%)	2 (3%)	6 (4%)
	IAM en VD	3 (4%)	2 (3%)	5 (3.5%)
Clase de Killip	Killip I	60 (76%)	51 (85%)	111 (80%)
	Killp II	13 (16%)	4 (7%)	17 (12%)
	Killip III	2 (3%)	1 (2%)	3 (2%)
	Killip IV	4 (5%)	4 (7%)	8 (6%)
Paro cardiorrespiratorio		2 (3%)	3 (5%)	5 (3.5%)

IAM: Infarto agudo de miocardio; **VD**: Ventriculo derecho.

TABLA 4.
"Indicadores de calidad en la asistencia al paciente con IAM en el Servicio de Hemodinamia del Hospital Córdoba. Comparación de períodos 2012 y 2013. (n=139)".

INDICADOR			Año 2012 (n=79)	Año 2013 (n=60)
Tiempo de acceso a la asistencia (min.)			141 ± 7	124 ± 6
Tiempo de llegada a sala de hemodinamia (min.)			318 ± 11	313 ± 25
Antiagregación con aspirina		Al ingreso	77 (97%)	59 (98%)
		Al alta	77 (97%)	59 (98%)
Antiagregación con tiopiridinas		Al ingreso	75 (95%)	60 (100%)
		Al alta	77 (97%)	59 (98%)
Administración de anticoagulantes			73 (92%)	57 (95%)
Trombolisis precoz (< 2hs. de evolución)			7 (9%)	1 (2%)
Empleo de técnicas de reperfusión			79 (100%)	60 (100%)
ATC primaria precozmente realizada	Tiempo PCM-balón <120 min.		21 (27%)	14 (23%)
	Tiempo puerta-balón <90 min.		36 (46%)	20 (33%)
Realización de ecocardiografía durante la internación			15 (19%)	34 (57%)
Indicación de betabloqueantes al alta			76 (96%)	47 (78%)
Indicación de IECA al alta			70 (89%)	52 (87%)
Indicación de hipolipemiantes al alta			79 (100%)	58 (97%)
Mortalidad intrahospitalaria			2 (3%)	1 (2%)

ATC: Angioplastia transluminal coronaria; **IECA**: Inhibidores de la enzim convertidora de angiotensina; **PCM**: Primer contacto médico.

en el 46% y 33% respectivamente del total de pacientes, en ambos períodos.
La realizacion de un ecocardiograma durante la internación tuvo baja tasa de indicación, 19% y 57% en 2012 y 2013.
La indicación de hipolipemiantes fue superior al 97% en ambos períodos estudiados; la de betabloqueantes fue del 96% y 78%; y la de IECA 89% y 87% respectivamente en 2012 y 2013.
La tasa de mortalidad en este estudio fue del 3% para el año 2012 y del 2% para el período 2013 (**Tabla 4**). En la **Tabla 5** se expone el benchmarking, o evaluación comparativa de calidad, con otros centros de referencia.

DISCUSIÓN

El empleo de indicadores de calidad[5] permiten evaluar la implementación de las pautas establecidas por guías y protocolos de diagnóstico y tratamiento del paciente que sufre SCACEST-IAM, en la práctica diaria.
Muestra cabalmente el déficit en el tiempo de llegada del paciente al primer contacto con la asistencia sanitaria, sea a través de los servicios de emergencia, como el de su llegada a la guardia hospitalaria, tiempos que son trascendentales cuando se relacionan los mismos, con la posibilidad de realizar procedimientos que disminuyen la morbimortalidad de una patología que aumenta vertiginosamente su prevalencia.
Destaca en los resultados la baja tasa de uso de los agentes trombolisis, poco útil en el grupo de pacientes que demoran en promedio más de 2 horas en llegar a la consulta médica, perdiendo la posibilidad de su efectiva utilización. Se deberían plantear acciones de salud pública, tendientes a brindar educación sanitaria pertinente para que ante situaciones críticas, como lo es el IAM, los pacientes y los medicos de emergencias sepan como proceder y actuar en función de la prevención en el cuidado de salud del paciente.
Es apropiado el empleo de farmacos tanto en lo referente a dosis de carga y mantenimiento de los antiagregantes y anticoagulantes, así como su prescripción al alta. También es óptima la indicación de estatinas. Fue menor la utilización de IECA y betabloqueantes, que es probable se vincule a las comorbilidades de este grupo de pacientes, condicionando su prescripción. Comparativamente con otros estudios hubo un patrón común de prescripción.
Un hecho relevante por destacar es la pobre utilización de la ecocardiografía en la evaluación del daño miocárdico provocado por la enfermedd arterial coronaria, con el consecuente deterioro de la calidad de vida de los pacientes. Este dato se relaciona directamente con la infraestructura hospitalaria disponible, y con el grado de educación y actualizacion médica para su indicación.
Lo más preocupante tiene que ver con el retraso en el tiempo puerta-balón, dificultad común con otros estudios. Es aquí donde debe focalizarse el esfuerzo y la generación de proyectos para mejorar la calidad de atención, alentando estrategias que optimicen el diagnóstico precoz en guardia, el acceso rápido a trombolíticos, y en tener una eficiente asistencia del equipo de hemodinamia, mejorando la comunicación, el traslado del paciente a la sala de hemodinamia y la coordinacion del trabajo en equipo.
Una publicación reciente del ***CathPCI Registry***[6], motró que la mortalidad de los pacientes en los que se implementó la

TABLA 5.

"*Benchmarking* con estudios de calidad de atención al paciente con IAM realizados en nuestro país en los últimos 4 años".

Indicador	"Registro de calidad de atención del infarto agudo de miocardio en los hospitales públicos de la ciudad de Buenos Aires" Piombo, A. y cols. Año 2011 - (n=145)	"Calidad de atención del infarto agudo de miocardio en la Argentina. Observaciones del registro SCAR" Fernández, H. y cols. Año 2014 - (n=472)	Resultados de indicadores de calidad del presente estudio	
			Año **2012** (n=79	Año **2013** (n=60)
Aspirina al ingreso	s/d	99,4%	97%	98%
Aspirina al alta	97,8%	99,5%	97%	98%
Tiopiridinas al ingreso	97,9%	s/d	95%	100%
Tiopiridinas al alta	s/d	81,4%	97%	98%
Anticoagulantes	42,4%	s/d	92%	95%
Trombolisis	33,6%	40,5%	9%	2%
Empleo de reperfusión	95,2%	90,1%	100%	100%
Tiempo puerta-balón <90 min	30%	50,8%	46%	33%
Realización de eco	93,1%	89,4%	19%	57%
Indicación de BB al alta	92,6%	94%	96%	78%
Indicación de IECA al alta	88,2%	89%	89%	87%
Indicación de estatinas al alta	95,6%	97,4%	100%	97%
Mortalidad intrahospitalaria	3%	7,8%	3%	2%

angioplastia primaria directa en menos de 90 minutos fue del 3,7%, mientras que en los que se implementó este tratamiento superado ese tiempo la mortalidad fue del 7,3%.

La mortalidad intrahospitalaria por IAM en el presente estudio, a pesar del retraso señalado en los tiempos de reperfusión, fue del 3% y 2%, en 2012 y 2013 respectivamente. La referida mortalidad es menor que la detallada por otros estudios, y la que reportaron los estudios con los que se realizó la evaluación comparativa.

Los resultados del presente trabajo no difieren de manera significativa con otros que valoran la calidad de atencion realizada en mayor número de pacientes y por centros considerados de refencia[7].

Son **limitaciones** a tener en cuenta, para dar su justo valor a la baja tasa de mortalidad reportada, el reducido tamaño de la población estudiada, y el probable sesgo en el análisis de una poblacion asistida en 2012 y 2013 en el servicio de hemodinamia del del Hospital Córdoba.

CONCLUSIONES

La calidad de atención del paciente con SCACEST-IAM ven el servicio de hemodinamia del Hospital Córdoba, es apropiada conforme los indicadores aplicados.

El presente estudio y su comparación con similares, debe activar una señal de alarma y un llamado a la accion, en relación a los tiempos de reperfusión, tanto farmacológica como invasiva. Identificada la causa deben proponerse acciones de mejora, implementarlas y realizar una valoración sistemática de indicadores, para ver si se produjeron las mejoras deseadas.

Si se quiere ciertamente influir en el futuro de la enfermedad cardiovascular en todo el mundo, se deben adoptar medidas ahora, empezando con los imperativos existentes en cada país[8].

BIBLIOGRAFÍA

1. Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Facilities. UPDATED: Policies Regarding Accreditation Status Following Cessation of Services. Jt Comm Perspect **2015**; 35 (5): 11-2.
2. De Abreu M. Calidad de atención del infarto agudo de miocardio. Primer paso. Rev Argent Cardiol **2011**: 79 (2): 108-110.
3. Piombo A, et al. Registro de calidad de atención del infarto agudo de miocardio en los hospitales públicos de la ciudad de Buenos Aires. Rev Argent Cardiol **2011**; 79: 132-8.
4. Fernández HE, Bilbao JA, Cohen Arazi H, et al. Calidad de atención del infarto agudo de miocardio en la Argentina. Observaciones del Registro SCAR (Síndromes Coronarios Agudos en Argentina). Rev Argent Cardiol **2014**; 82: 373-80.
5. Felices-Abad F, Latour-Pérez J, Fuset-Cabanes MP, et al. Grupo Ariam. Quality indicators in the acute coronary syndrome for the analysis of the pre-and in-hospital care process. Med Intensiva **2010**; 34 (6): 397-417.
6. Nallamothu BK, Normand SL, Wang Y, et al. Relation between door-to-balloon times and mortality after primary percutaneous coronary intervention over time: a retrospective study.Lancet **2015**; 385 (9973): 1114-22.
7. Ulecia Martínez MA, Gómez Doblas JJ. La calidad en cardiología. Desde la teoría a la aplicación práctica. Rev Esp Cardiol Supl. **2007**; 7(C): 47-54.
8. Smith SC Jr, Fonarowb GC, Pina I, et al. Mejorar la calidad de la asistencia cardiaca: un imperativo mundial. / Improving Quality of Cardiac Care: A Global Mandate. Rev Esp Cardiol **2015**; 68 (11): 924-7.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(4): 217-221

Artículo Original

Protocolo de manejo de la unidad de diagnóstico intensivo en insuficiencia cardíaca

Managing protocol of the intensive diagnosis unit in heart failure

Roberto Campos, Juan Pablo Costabel, Florencia Lambardi, María Luján Talavera, Adriana Acosta, Marcela Urdapilleta, Paula Ariznavarreta, Marcelo Trivi, Mirta Diez

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 11 de agosto de 2015
Aceptado después de revisión el 21 de septiembre de 2015
Online el 30 de noviembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Insuficiencia cardíaca
Unidades de observación
Emergencias cardiovasculares

Keywords:
Heart failure
Observation unit
Cardiovascular emergencies.

RESÚMEN

Introducción: La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) es un problema de salud pública mundial y una de las causas más frecuentes de consulta en servicios de emergencias. La unidad de insuficiencia cardíaca (UDI IC) proporciona un lugar detratamiento de la ICA y ofrece la posibilidad de evitar internaciones o reducir el período de hospitalización.

Objetivos: Evaluar los resultados de implementación de UDI IC en nuestro servicio de Emergencias, con criterios específicos de inclusión, exclusión y alta. Se definió éxito de la UDI de IC a la externación en menos de 12 horas (h) sin reinternación en los 30 días posteriores. Se buscaron predictores de falta de dicho éxito.

Resultados: Se incluyeron prospectivamente 59 pacientes consecutivos con una edad de 73±9,8 años y una Fracción de eyección (FEy) de 44,8 ± 14,1%. La duración de la UDI IC fue de 7 (5-8) h, con una diuresis total promedio de 2028 ± 678 ml. Siete pacientes (11,9%) fueron internados, 3 inicialmente y 4 en el seguimiento a 30 días, lo que representa una tasa de éxito del 88,1%.En el análisis multivariado,la FEy <35% se asoció a la falta de éxito de la UDI.

Conclusiónes: El protocolo de UDI IC desarrollado en nuestra institución demostró ser seguro, con una corta estadía hospitalaria en el servicio de Emergencias y una baja tasa de internación a los 30 días. La FEy <35% se comportó como el único predictor independiente de falla de la UDI de IC.

Managing protocol of the intensive diagnosis unit in heart failure

ABSTRACT

Introduction: Acute heart failure (AHF) is a global public health problem and one of the most frequent causes of consultation in emergency services. The heart failure observation unit (HFU) provides a place for the treatment of acute heart failure and offers the possibility of avoiding admissions or shortening the period of hospitalization.

Objectives: To evaluate the results of the implementation of the HFU in our Emergency Service, with specific criteria for inclusion, exclusion and discharge. A successful HFU was defined when patient was discharged within 12 hours (h) without readmission in the next 30 days. Predictors of lack of success were evaluated.

Results: 59 consecutive patients were prospectively included with a mean age of 73 ± 9.8 years and an ejection fraction (EF) of 44.8 ± 14.1%. The duration of the HFU was 7 (5-8) h, with a total average diuresis of 2028 ± 678 ml. Seven patients (11.9%) were hospitalized, 3 initially and 4 in the following 30 days, representing a success rate of 88.1%. In multivariate analysis, EF <35 % was associated with lack of HFU success.

Conclusions: The HFU protocol developed at our institution proved to be safe, with a short hospital stay in the Emergency Service and a low rate of hospitalization at 30 days. EF <35% behaved as the only independent predictor of failure of HFU.

Autor para correspondencia: Juan Pablo Costabel. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Argentina. Blanco de Encalada 1543. (1428) Buenos Aires, Argentina. *e-mail:* jpcostabel@icba.com.ar

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) se ha convertido en uno de los problemas más importantes de salud pública en el mundo, se estima su prevalencia en las personas mayores de 70 años entre el 10% y el 20%, siendo una de las causas más frecuentes de consulta en los servicios de Emergencias y la causa principal de hospitalización en pacientes ancianos[1].

La tendencia demográfica hacia una población más añosa, junto con la epidemia de insuficiencia cardíaca actual lleva a que se necesiten estrategias de optimización de la atención de la misma dentro de los Servicios de Emergencias [(2)]. La gestión segura y eficaz en este servicio, tiene el potencial de disminuir las hospitalizaciones, prevenir reingresos y mejorar la calidad de vida en el paciente con insuficiencia cardíaca[3].

La unidad de observación de IC en el servicio de emergencias (UDI IC) proporciona un lugar para el tratamiento precoz del paciente con insuficiencia cardíaca y ofrece la posibilidad de evitar internaciones o de reducir el período de hospitalización[4-6]. Existen diferentes formas de llevar a cabo la UDI IC, con distintos resultados. Es por ello que decidimos construir en base a la literatura y nuestra experiencia,una forma diferente para llevar adelante esta unidad.

OBJETIVO primario

Evaluar los resultados de la implementación de una nueva UDI IC en el Servicio de Emergencias del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), con criterios estrictos de inclusión, exclusión y alta.

OBJETIVO secundario

Analizar variables asociadas a la falta de éxito de la UDI IC que permitan mejorar la inclusión de pacientes.

MÉTODOS

Se incluyeron 59 pacientes consecutivos de manera prospectiva desde el 1 de febrero del 2014 al 31 de octubre del mismo año en el Servicio de Emergencias del ICBA. El servicio de emergencias recibe pacientes mayores de 18 años, que ingresan por su propia cuenta o derivados desde otros centros o domicilios.

El comité de Docencia e investigación de nuestra institución aprobó este trabajo y se obtuvo consentimiento informado de cada paciente para participar del estudio.

Criterios de inclusión

- Insuficiencia cardíaca congestiva con edemas 3/6 o menos y adecuada perfusión periférica.

Diagnóstico de IC congestiva por signos y síntomas compatibles con retención hidrosalina más signos congestivos en la radiografía de tórax y/o aumento del péptido natriurético.

Criterios de exclusión

- **Clínicos**

Estar cursando un cuadro de IC asociado a síndrome coronario agudo.
Edema agudo de pulmón.
Anasarca o congestión derecha severa con edemas >3/6.
Hipotensión arterial (definida como presión arterial de ingreso inferior de 90-60 mmHg).
Shock cardiogénico (TA <90-60 mmHg con signos de hipoperfusión periférica).
Intolerancia al decúbito.
Cuadro infeccioso asociado.

- **Ecocardiográfico**

Deterioro de la función sistólica o Fracción de Eyección (FEy) <50% no conocido previamente.

- **Rx de tórax**

Derrame pleural > leve.

- **Laboratorio**

Natremia <130 mEq/l o síntomas asociados a hiponatremia.
Potasio <3,5 o >5,5 mEq/l o síntomas asociados a hipo o hiperkalemia.
Depuración de creatinina calculado por método de Cockroft <30 ml/min para pacientes con insuficiencia renal conocida o <60 ml/min para pacientes sin insuficiencia renal conocida.
Hematocrito <30% no conocido previamente.
Presión arterial de oxígeno <60 mmHg o saturación arterial menor <90% por oximetría.
Glucemia >300 mg/dl o <70 mg/dl.

- **Electrocardiográfico**

Frecuencia cardíaca< 60 latidos por minuto, nueva arritmia, nuevo trastorno de conducción o cambios isquémicos agudos.

- **Medicación habitual**

Dosis de furosemida >120 mg/día.

- **Entorno Social**

Dificultad para el seguimiento del paciente una vez externado o falta de alarma para concurrir a la guardia en caso de falla del tratamiento.

Estudios solicitados

- **Laboratorio**: Hemograma, glucemia, urea y creatinina, ionograma plasmático, troponina.
- **Imágenes**: radiografía de tórax frente. Ecocardiograma si el paciente no tenía uno realizado en elúltimo año.
- **Electrocardiograma** de 12 derivaciones.

Tratamiento a seguir

- Colocar vía periférica
- Bolo inicial de furosemida de 40 mg, seguido por 20 mg cada 4 h.
- Cabecera a 45 grados
- Control de diuresis
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/ antagonistas del receptor de angiotensina II, amlodipina o nitroglicerina para el control de la tensión arterial.
- Medición del peso al ingreso y al alta.

Objetivos del tratamiento

- Diuresis >600 ml.

- Disminución de los edemas.
- Mejoría subjetiva del paciente según escalas para disnea:

analógica visual 100-mm y escalade 7 puntos de Liker).
- Tensión arterial <140/90 mmHg.

Indicaciones al alta
- El paciente deberá ser controlado en el servicio de Emergencias del ICBA en las próximas48 h.
- Restricción hídrica y salina.
- Ajuste de medicación diurética y del resto de las medicaciones según corresponda.
- Control de peso diario.
- Comunicación verbal con el médico a cargo del seguimiento del paciente.

Éxito de la UDI
- Alta antes de las 12 h sin reinternación en los próximos 30 días.

Análisis estadístico
Las variables discretas se expresan en porcentajes y las continuas, según su distribución, como media o mediana con su correspondiente desvío estándar o intervalo intercuartilo. Para la comparación de variables discretas se utilizó la prueba de chi cuadrado y para las continuas la prueba de la t de Student o Mann-Withney según distribución de la muestra. Se definió una p <0.05 como estadísticamente significativa. Para el análisis multivariado se utilizó el método de regresión logística.
Todos los datos fueron analizados mediante el software SPSS 21.0.

RESULTADOS
De un total de 490 pacientes que consultaron al servicio

TABLA 1.
Características generales de la población.

Variable	Valor
Edad (años)	73 ± 9,8
Sexo masculino (%)	67,8
HTA (%)	89,8
DBT (%)	32,2
IAM previo (%)	39
CRM previa (%)	42,4
FA (%)	40,7
FEy (%)	44,8 ± 14,1
FEy <35% (%)	32

HTA: Hipertension arterial; **DBT**: Diabetes mellitus; **IAM**: Infarto agudo de miocardio; **CRM**: Cirugia de revascularizacion miocardica; **FA**: Fibrilacion auricular; **FEy**: Fracción de eyeccion.

TABLA 2.
Forma de presentación.

Variable	Valor
TAS (mmHg)	131,4 ± 19,2
Frecuencia cardíaca (lpm)	79,1 ± 18,7
Saturación O2 (%)	95,8 ± 3,74
Edemas MMII (%)	84,7
Hto (%)	36,8 ± 4,8
Creatinina (mg/dl)	1,22 ± 0,33
Trop T (ng/ml)	26,9 ± 14,9

TAS: Tension arterial sistolica; **Hto**: Hematocrito; **Trop**: Troponina.

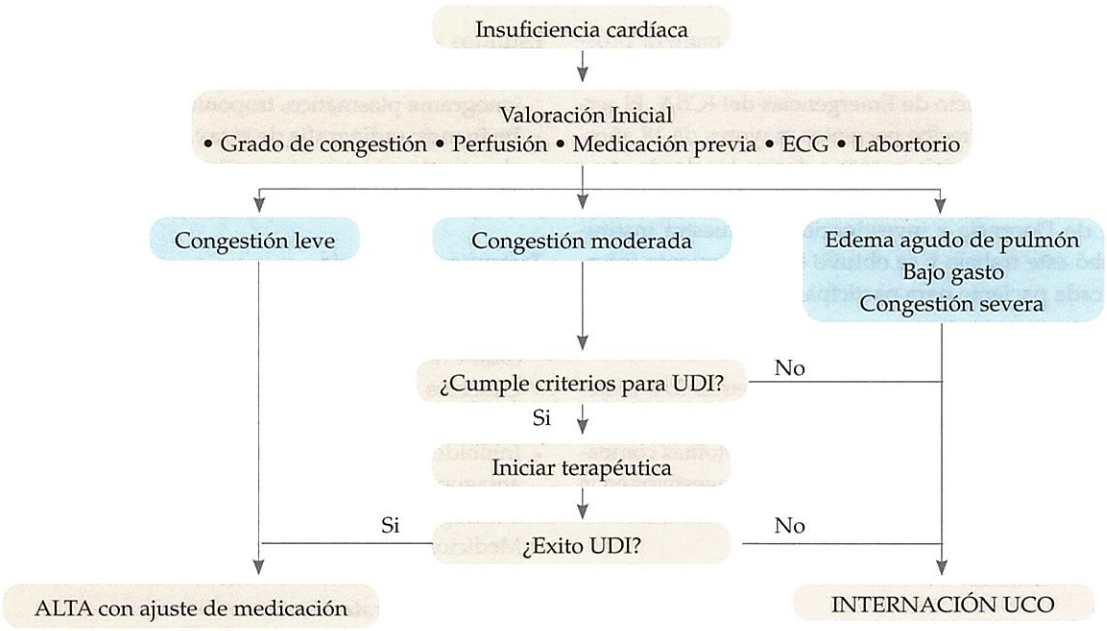


FIGURA 1.
Algoritmo de manejo de la Insuficiencia Cardíaca.

TABLA 3.
Análisis univariado de predictores de éxito.

Variables	Con éxito n= 52	Sin éxito n= 7	p
Edad (años)	72 ± 9,8	78,5 ± 8,3	0,129
Sexo masculino (%)	71,1	42	0,136
TAS (mmHg)	130,7 ± 19,5	136 ± 17,4	0,471
TAD (mmHg)	74,29 ± 14,5	75,2 ± 14,2	0,865
FC (lpm)	77,4 ± 18,3	81,2 ± 15,1	0,609
CF 3-4 (%)	66,7	60	0,405
FEy (%)	46,2 ± 14,1	35,8 ± 11,7	0,071
FEy <35% (%)	23	71,4	0,017
Urea (mg/dl)	51,3 ± 21,07	63,29 ± 20,39	0,163
Creatinina (mg/dl)	1,21 ± 0,33	1,26 ± 0,36	0,737
Trop T (ng/ml)	26,2 ± 15,2	32,8 ± 11,1	0,311
IRC -%	13,4	42,8	0,087
Furo ingreso - mg	40 (0-40)	40 (40-80)	0,075
Furo egreso	80 (40-80)	80 (80-120)	0,097
Peso perdido	2,2 ± 1,07	1,6 ± 0,84	0,195
Hs.en UDI	7 (5-8)	8(6-12)	0,315
Diuresis	2013,7 ± 724,3	1932,7 ± 723,9	0,782

TAS: Tension arterial sistolica; **TAD**: Tension arterial diastolica; **FC**: Frecuencia cardiaca; **CF**: Clase funcional; **FEy**: Fraccion de Eyección; **Trop**: Troponina; **IRC**: Insuficiencia renal cronica; **Furo**: Furosemida; **Hs**: Horas; **UDI**: Unidad de diagnostico intensivo.

de Emergencias por cuadros compatibles con insuficiencia cardíaca aguda, el 12% se incluyó en el presente estudio, mientras que el 40% se externó directamente con ajuste del tratamiento médico y el restante 48% se internó sin pasar por unidad de observación. ***Figura 1***.

La edad media de los pacientes fue de 73 ± 9,8 años, con un 67,8% de género masculino. La FEy promedio de 44,8 ± 14,1% y el 69,5% de los pacientes ya se encontraba en tratamiento con diuréticos vía oral. ***Tabla 1***. El 64,4% de los pacientes se presentó con disnea clase funcional III-IV. ***Tabla 2***.

El tiempo de permanencia en la unidad de observación fue de 7 h (5-8 h) recibiendo durante este período una dosis promedio de 60 mg (40-80) de furosemida endovenosa. Este tratamiento generó una diuresis media de 2028 ml ± 678 lo que se asoció a una pérdida de peso de 2,145 ± 1,1 kg. Los pacientes tuvieron una reducción objetiva de los edemas de miembros inferiores y una mejoría de la percepción del estado general basado en al escala de egreso. ***Tabla 3.***

De los pacientes que se sometieron al protocolo, solo 3 no cumplieron con los criterios necesarios para la externación y debieron permanecer internados para continuar el tratamiento. En el seguimiento a las 48-72 h se objetivó una estabilidad de la reducción de peso lograda durante la observación sin necesidad de internación de ningún paciente. En el seguimiento a los 30 días, 4 pacientes requirieron internación por insuficiencia cardíaca lo que representa, sumados los 3 pacientes que debieron internarse inicialmente, el 11,9% de la población valorada. Es decir la tasa de éxito resultó del 88,1%.

Al realizar el análisis univariado de los factores asociados a la falta de éxito de la UDI IC, el parámetro que mostró significancia estadística fue la FEy <35%. Sin embargo hubo una tendencia hacia mayor dosis de furosemida inicial y de egreso (p=0,075 y 0,097) en los pacientes que fallaron, así como una mayor tasa de insuficiencia renal (13,4 vs 42,8% p=0,087) ***Tabla 3***. En el análisis multivariado solo la FEy <35% se mantuvo como variable estadísticamente significativa. ***Tabla 4***.

TABLA 4.
Predictores de internación a los 30 días. Análisis multivariado.

Variables	Valor	I.C 95%
Edad (años)	0,086	0,975-1,372
Fracción de eyección <35%	0,025	1,313-197,8
Furo ingreso	0,705	0,121-26,163
Furo egreso	0,785	0,042-10,469
IRC (%)	0,377	0,353-17,184

Furo: Furosemica; **IRC**: Insuficiencia renal cronica.

DISCUSIÓN

El presente trabajo muestra que el 95% de los pacientes que se someten a la UDI IC con los criterios elegidos y bajo el tratamiento especificado pudieron ser externados en el día con una tasa de reinternación del 7% dentro de los 30 días. Las unidades de observación han demostrado a nivel mun-

dial reducir la necesidad de internación de una patología cada vez más frecuente[4-8], en un escenario hospitalario donde las camas para la internación muchas veces son limitadas. La estrategia de corta estadía hospitalaria y no internación de estos pacientes, tendría beneficios psicológicos, implicancias en la calidad de vida, además de un claro impacto en la optimización del recurso limitado de las camas de internación[5]. En este sentido es importante que los pacientes externados lo sean sin riesgo para su salud.

En este trabajo, el 12% de los pacientes que consultaron al servicio de emergencias pasaron a protocolo de UDI IC,y el 40% se externó con ajuste de la medicación vía oral en forma ambulatoria, sin necesidad de internación o de permanencia de corta estadía. Si consideramos el total de pacientes con posible internación, los pacientes incluidos en la unidad representan el 20% del total.

Al analizar otras publicaciones, encontramos el trabajo publicado por Miro y cols[7], donde el 35% (259 de 740) de los pacientes que consultan al servicio de emergencias debido a un episodio de insuficiencia cardíaca fue incluido en observación y externado en su totalidad después de una media de 18,8 h. En este trabajo no se analiza cuántos pacientes fueron externados directamente, a pesar de lo cual parece que la indicación de pasar a observación fue más amplia que en nuestro caso. Diercks y cols. mostraron que el 27% de los pacientes que concurren a una sala de emergencias con signos de insuficiencia cardíaca pueden responder adecuadamente a una observación con balance negativo de menos de 24 h[9]. Es probable que los criterios estrictos usados en nuestra institución reduzcan el porcentaje de pacientes factibles de ingresar al protocolo.

Consideramos que la externación de nuestros pacientes de UDI IC fue segura, ya que solo el 7% se reinternó y ninguno de ellos en situación de edema agudo de pulmón o *shock* cardiogénico. Nuestros pacientes no fueron de riesgo bajo, si tenemos en cuenta que los pacientes eran añosos, con alta tasa de comorbilidades y una FEy <35% en el 20%, con un 65% en CF III-IV. A su vez, ninguno de nuestros pacientes externados presentó empeoramiento significativo de la función renal en el seguimiento a 30 días. Si intentamos comparar con otros trabajos, la tasa de reinternación en el estudio de Miro resultó del 26,7% lo que impresiona significativamente más alta que la nuestra[7].

Hemos identificamos como una variable significativa de predicción de falta de éxito de nuestro protocoloa la FEy <35%. Entendemos que la caída de la fracción de eyección se asocia a menor gasto cardíaco, aumento de las presiones de llenado y comúnmente mas utilización de diuréticos por lo que es razonable la asociación con la falta de éxito[10-12]. A su vez ciertas variables tuvieron tendencia en el análisis univariado como la dosis de furosemida VO previa, la insuficiencia renal y la edad de los pacientes.En el análisis multivariado, la FEy <35% es la única que permaneció como predictora, por lo que cual deberíamos plantearnos la posible exclusión de estos pacientes de la UDI IC.

Limitaciones

Es de destacar que en nuestro centro los pacientes fueron valorados por cardiólogos clínicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y, de la misma manera, el seguimiento fue realizado por el mismo tipo de profesionales lo que restringe la validez externa a estas condiciones.

En relación al número de la muestra, es posible que un mayor número de pacientes ingresados nos permita encontrar mayor número de variables de éxito para mejorar los criterios de inclusión.

CONCLUSIONES

El protocolo de UDI de IC desarrollado en nuestra institución, con los criterios de inclusión especificados y objetivos claros de tratamiento, demostró ser seguro, con una corta estadía hospitalaria en el servicio de emergencias y una baja tasa de internación a los 30 días.

Agradecimientos

A los enfermeros del Servicio, que trabajan día a día para que estas innovaciones tengan sus frutos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso de Insuficiencia Cardiaca Sociedad Argentina de Cardiologia. Rev Argent Cardiol **2010**; 78 (3).
2. Peacock WF. Rapid optimization: strategies for optimal care of decompensated congestive heart-failure patients in the emergency department. Rev Cardiovasc Med **2002**; 3 [suppl]: S41-S48.
3. Peacock WF. Using the emergency department clinical decision unit for acute decompensated heart failure. Cardiol Clin **2005**; 23: 569-88.
4. Fermann GJ, Collins SP. Observation units in the management of acute heart failure syndromes. Curr Heart Fail Rep **2010**; 7: 125-33.
5. Storrow AB, Collins SP, Lyons MS, et al. Emergency department observation of heart failure: Preliminary analysis of safety and cost. Congest Heart Fail **2005**; 11 (2): 68-72.
6. Peacock WF, Albert NM. Observation unit management of heart failure. Emerg Med Clin North Am **2001**; 19: 209-32.
7. Miró O, Llorens P, Martín-Sánchez FJ, et al. Predicting the risk of reattendance for acute heart failure patients discharged from Spanish Emergency Department observation units. Eur J Emerg Med **2010**, 17 (4):197-202.
8. Ezekowitz JA, Bakal JA, Kaul P, et al. Acute heart failure in the emergency department: short and long-term outcomes of elderly patients with heart failure. Eur J Heart Fail **2008**; 10: 308-14.
9. Diercks DB, Peacock WF, Kirk JD, et al. ED patients with heart failure: identification of an observation al unit-appropriate cohort. Am J Emerg Med **2006**; 24 (3): 319-24.
10. Rodrigues RA, Dias P, Pereira M, et al. Echocardiographic patterns and prognosis in heart failure. Rev Port Cardiol **2001**; 20: 1241-6.
11. Hirata K, Hyodo E, Hozumi T, et al. Usefulness of a combination of systolic function by left ventricular ejection fraction and diastolic function by E/E' to predict prognosis in patients with heart failure. Am J Cardiol **2009**; 103: 1275-9.
12. Soliman OI, Theuns DA, ten Cate FJ, et al. Baseline predictors of cardiac events after cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic etiology. Am J Cardiol **2007**;100 (3): 464-9.

Caso Clínico

Tratamiento endovascular de la oclusión aórtica aguda. A propósito de un caso

Endovascular treatment of acute aortic occlusion. Case report

Luis García-Nielsen, Rafael Feldman, Gerardo Padilla, Oscar Tobías Teruel, Romelia Del Valle

Cardiologia. Sanatorio Sarmiento, Tucumán, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 17 de mayo de 2015
Aceptado después de revisión el
4 de julio de 2015
Online el 30 de noviembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Oclusión aórtica aguda
Aneurisma de aorta abdominal
Tratamiento endocascular
Trombólisis

Keywords:
Acute aortic oclusión
Abdominal aortic aneurysm
Endovascular angioplasty
Thrombolysis

RESÚMEN

La oclusión aórtica aguda es una entidad poco frecuente, grave, de elevada morbilidad y mortalidad. Se ha señalado a la embolia de origen cardiaco como causa principal, pero puede deberse también a trombosis de una placa aterosclerótica, trombosis in situ en estados de hipercoagulabilidad, aneurisma de Aorta abdominal, etc. La manifestación más frecuente es el dolor intenso en miembros inferiores, signos de isquemia grave y en algunos casos trastornos variables de la motilidad. Presentamos el caso de un paciente con oclusión aguda de Aorta infrarrenal, que recibió tratamiento endovascular y trombolisis intraarterial.

Endovascular treatment of acute aortic occlusion. Case report.

ABSTRACT

Acute aortic occlusion is a rare entity, with high morbidity and mortality. Cardiac embolism is the most frequent cause, but it can also be related to thrombosis of an atherosclerotic plaque, thrombosis in situ, hypercoagulable states or abdominal aortic aneurysm. The patient revealed severe pain in the lower limbs, signs of severe ischemia and in some cases, different kinds of motility disorders. We report a case of a patient with acute occlusion of the infrarenal aorta, which received endovascular angioplasty and intra-arterial thrombolysis.

INTRODUCCIÓN

La oclusión aórtica aguda es una entidad grave, poco frecuente, con elevada morbilidad, de alrededor del 74% y mortalidad superior al 30%[1]. La causa más común es la embolia de origen cardiaco, pero puede deberse también a otras causas menos frecuentes, como trombosis de una placa aterosclerótica, trombosis in situ en estados de hipercoagulabilidad, aneurisma de Aorta abdominal, etc (2). La manifestación habitual es dolor intenso en miembros inferiores, signos de isquemia grave y en algunos casos trastornos variables de la motilidad. Presentamos el caso de un paciente con oclusión aguda de Aorta infrarrenal, que recibió tratamiento endovascular y trombolisis intraarterial.

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo masculino, de 73 años de edad, HTA como único factor de riesgo, sin internaciones previas por causas cardiovasculares, que ingresa a nuestro centro derivado de otro nosocomio (con diagnóstico de patología traumatológica de columna lumbar), 8 horas después de presentar dolor en ambos miembros inferiores, intenso, de reposo, acompañado de disminución de la motilidad. En el examen físico se constataba palidez desde la raíz de los miembros, lividece en ambos pies, frialdad, ausencia de pulsos distales y de relleno capilar, como así también de la sensibilidad. En el ECG de ingreso se constataba ritmo sinusal (***Figura 1A***). El paciente refería además dolor abdominal. En el examen se verificó ausencia de ruidos hidroaéreos. Se realiza radiografía de abdomen, constatándose distensión de asas intestinales. Con diagnóstico de oclusión aguda (subaguda por el tiempo de ingreso a nuestro centro) de Aorta abdominal (OAAA) distal, se inicia tratamiento con analgésicos opiáceos, anticoagulación con heparina sódica, antiagregación y vasodilatadores. El laboratorio de ingreso mostraba, leucocitosis, función renal normal y parámetros de coagulación en límites normales. Gasometría arterial normal. Ante

Autor para correspondencia: **Dr. Luis A. García-Nielsen.** Sanatorio Sarmiento, Av. Sarmiento 790, 2°piso, Tucumán, Argentina.
e-mail: lgarcianielsen@yahoo.com.ar

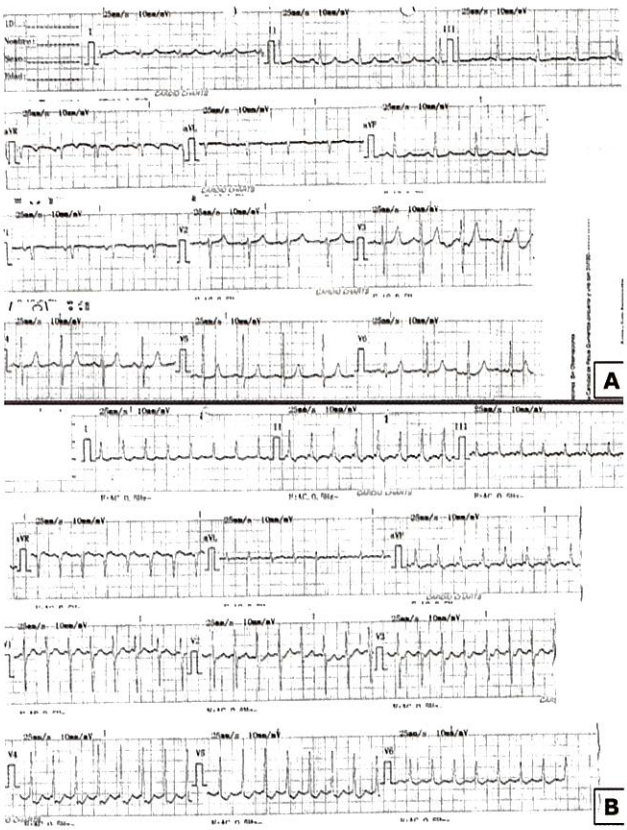


FIGURA 1.
ECG de ingreso con ritmo sinusal.

la persistencia de síntomas y ausencia de mejoría del cuadro, se decide derivar al servicio de hemodinamia.

En la sala de hemodinamia, paciente con sedación y analgesia con opiáceos, soporte con oxígeno en cánula, anticoagulación con heparina sódica en goteo y monitorización de parámetros vitales. Con anestesia local y técnica de Seldinger, se colocó un introductor valvulado 6F en arteria Humeral derecha, a través del cual se avanzó un catéter Pigtail (Cook, Bloomington, U.S.A) hasta Aorta torácica descendente, donde se realiza una inyección de contraste diagnóstica (test) para valorar el sitio de oclusión (***Figura 2A,B***). Una vez definido, se realiza inyección basal diagnóstica del nivel de oclusión aórtica, que se localizaba por debajo de la salida de las arterias renales (permeables), con ausencia completa de flujo distal (***Figura 2C***). Se intercambia por catéter guía Multipropósitos (Cook), a través de cuál se avanza una guía hidrofílica de 0.035" (Terumo Medical Corporation, Tokio, Japón), con la que se logra recanalizar hacia arteria Iliaca izquierda (***Figura 3A,B***). Se avanza el catéter guía distal a la zona de oclusión y se realiza inyección para verificar permeabilidad del vaso (arterias Iliaca Interna y externa izquierda, ***Figura 3A,B***). Con el catéter multipropósitos se realiza trombectomía aspirativa en varias repeticiones. Finalmente se intercambia nuevamente por catéter Pigtail, que se avanza distal a la zona de oclusión y a través del mismo se inyecta Actilyse (Alteplasa®, Boheringer Ingelheim) en bolo de 10 mg. Se retira el catéter Pigtail hasta la zona de oclusión trombótica en Aorta Abdominal (***Figura 3C***) y queda posicionado en el centro del trombo. Se deja el catéter pigtail conectado a infusión de Actilyse (intraarterial-intratrombo) en goteo durante 2 horas (90 mg). El paciente continúa su internación en Unidad Coronaria, donde una vez terminada la infusión del trombolítico, se retira el introductor y se realiza hemostasia por compresión manual. Se decidió continuar con infusión endovenosa de Heparina sódica, para mantener aPTT >70. A las 3 horas de finalizada la infusión del trombolítico (24 horas del ingreso a nuestro centro), el paciente refiere franca mejoría, con desaparición del dolor de miembros. Se constata presencia de ruidos hidroaéreos en la auscultación abdominal, temperatura normal hasta las rodillas, y relleno capilar positivo (aunque >6 segundos). Se observa desaparición de livideces de ambos pies, aunque persistía la palidez. Doce horas posteriores, se comprueba la recuperación completa de la sensibilidad, con localización del tacto y dolor. El paciente se alimenta, sin referir intolerancia. Posteriormente, en las 8 horas siguientes se observa motilidad normal de ambas piernas y pulso Tibial posterior izquierdo positivo. Se realiza ecografía doppler de miembros inferiores, donde se comprueba permeabilidad de ambas arterias Iliacas, con flujo bifásico en la izquierda (***Figura 4***). En el ecocardiograma la aurícula izquierda estaba dilatada, con ausencia de imágenes anómalas en su interior (trombos, mixoma). A las 48 horas del ingreso, se diagnostica en el ECG flutter auricular (***Figura 1B***), fibrilación auricular (FA) y a pesar de estar en rango de anticoagulación (aPTT 70), el paciente presenta un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico. En la tomografía cerebral se constata afectación de todo el hemisferio cerebral derecho (***Figura 5A***). Con una causa ya objetivable (el paciente ingre-

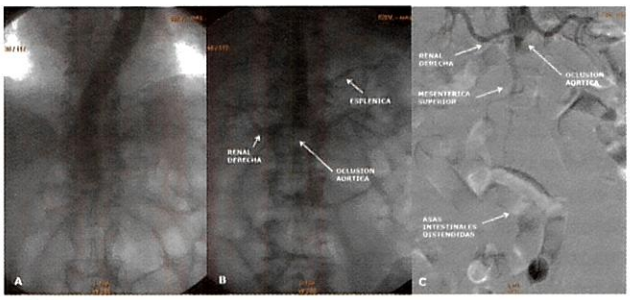


FIGURA 2.
Catéter pigtail para valorar sitió de oclusión en aorta.

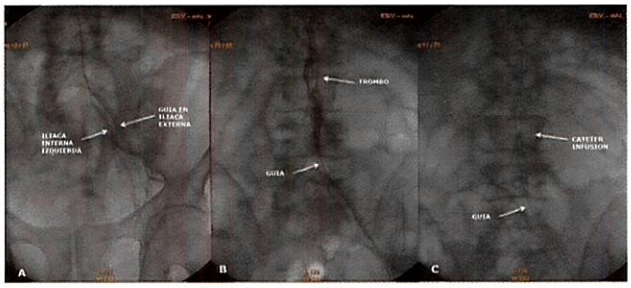


FIGURA 3.
Recanalizacion arteria iliaca izquierda.

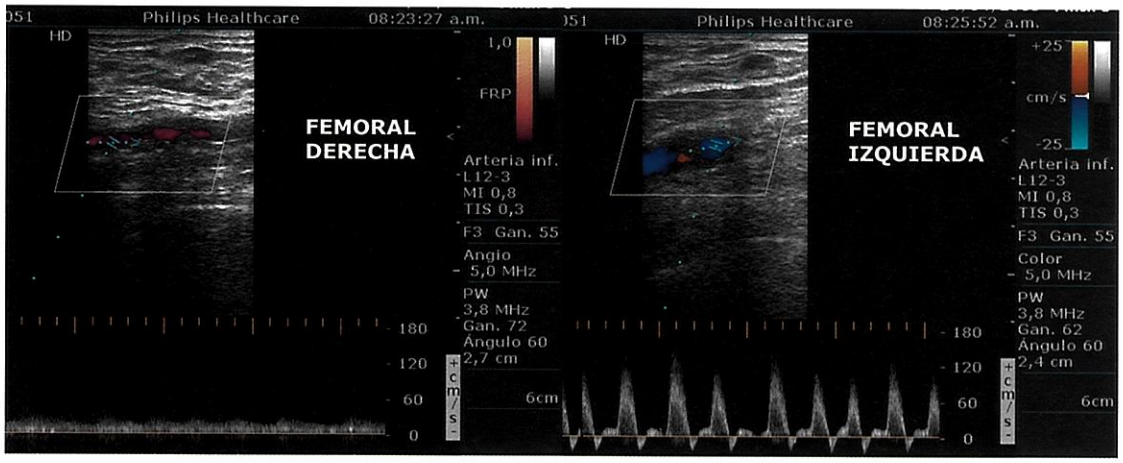


FIGURA 4.
Eco Doppler de ambos miembros inferiores.

sa en ritmo sinusal y permanece así las 48h de internación), se rotula de origen embólico la oclusión Aórtica y posteriormente el ACV. En el doppler carotídeo se observa trombo ocluyendo la bifurcación Carotídea derecha (***Figura 5B***). Se instituye tratamiento médico, pero la evolución posterior es mala y el paciente fallece a los 2 días del ACV.

DISCUSIÓN

Presentamos el caso de un paciente que ingresa con oclusión aguda de Aorta abdominal, infrarrenal, que se sospechaba etiología embólica, pero sin tener inicialmente el origen de la misma y que recibió tratamiento endovascular, el cual fue exitoso, pero con mala evolución final por nuevo episodio de embolia durante la internación, con ACV isquémico, que permitió documentar el origen cardiaco de ambos eventos. El ecocardiograma no demostró imágenes anómalas en las cavidades cardiacas, por lo que la sospecha se centró en la existencia de trombos ya formados, en el interior de la orejuela de aurícula izquierda, que muchas veces escapa al transductor transtorácico.

La oclusión aguda de Aorta abdominal es una entidad grave, que ocasiona isquemia severa de extremidades inferiores[3]. La causa más común es la embolia de origen cardiaco (fibrilación auricular, infarto de miocardio, valvulopatías, prótesis valvulares, insuficiencia cardiaca). El aneurisma de Aorta abdominal también puede ser una fuente de embolia (extracardiaca). La segunda causa más común es la trombosis in situ, que predomina en varones, y aparece en estados de bajo gasto. Otras causas menos frecuentes son estados de hipercoagulabilidad, disección aórtica, traumatismo abdominal cerrado y causas menos frecuentes aún como embolia proveniente de mixoma cardiaco[1,4,5]. Es una emergencia, y el tratamiento es la restitución del flujo. Con todo, la mortalidad puede alcanzar el 50% de los casos[1].

El síntoma principal es el dolor agudo, severo, de ambos miembros inferiores. Dependiendo del nivel de la obstrucción puede aparecer déficit neurológico, con trastornos de la motilidad, pérdida de la localización sensorial, etc[6], que llevan muchas veces a enmascarar o confundir el cuadro con patología de la columna o médula espinal. Cuando la obstrucción afecta a los troncos viscerales, puede aparecer dolor abdominal difuso, intenso, con signos de abdomen agudo, debido a isquemia o infarto intestinal, lo que ensombrece aún más el pronóstico[2].

En el examen físico aparecen palidez o cianosis cutánea, retraso o desaparición del relleno capilar, ausencia de

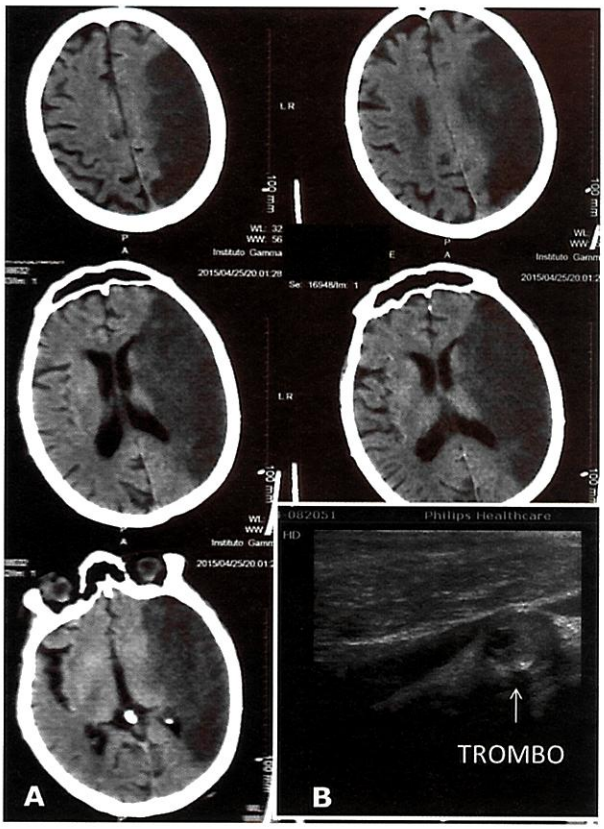


FIGURA 5.
Tomografia axial computad de cerebro. Con compromiso de todo el hemisferio derecho.

pulsos distales y en algunos casos, como ya se mencionó, la desaparición de localización sensorial.

El diagnóstico comienza con la sospecha, el interrogatorio y el examen físico. Se confirma con ecografía doppler arterial, angiotomografía, angiorresonancia o la angiografía (gold estándar) según disponibilidad del centro. La tomografía nos permite además estudiar los órganos intraabdominales. La angiografía valora también la permeabilidad de las arterias renales, viscerales, además de la extensión del trombo. En nuestro caso, las arterias renales estaban permeables, pero la arteria Mesentérica inferior y Sacra media, además de las Iliacas, estaban ocluidas, lo que explicaría el dolor abdominal y la distención de asas intestinales en la radiografía de abdomen (parálisis intestinal)[7].

El tratamiento se basa fundamentalmente en la restitución del flujo, de manera quirúrgica o mediante trombolisis. Debido a que la patología no es frecuente, no existen estudios o protocolos que determinen que pacientes deben optar por una u otra forma de intervención. La mayoría de los reportes de casos señalan una preferencia del tratamiento quirúrgico (embolectomía) en casos de embolia y trombolisis en caso de oclusión por trombosis in situ[2]. Reportes recientes señalan que los mayores beneficios de la trombolisis se obtienen cuando se realiza intratrombo. La lisis directa ha disminuido la dosis del fármaco y por ende, las complicaciones sistémicas. En algunos casos se puede usar combinada con terapia mecánica[8-12]. Sin embargo, estos son datos que se trasladan de reportes sobre oclusión de miembros inferiores, y en el caso de Aorta, se refieren en su mayoría a reportes de oclusión trombótica sobre prótesis y no embolica como el nuestro.

Puede ser necesario realizar fasciotomías, posterior a la revascularización, debido al edema de miembros inferiores con potencial desarrollo de síndrome compartimental (SC). Este puede aparecer en eventos embólicos, cuando la isquemia es >6 horas[13,14]. También las lesiones de reperfusión pueden llevar a la aparición del SC. En caso de isquemia severa, la amputación de los miembros puede ser la única opción de sobrevida.

En la mayoría de los reportes, se recomienda continuar con anticoagulación con heparina, sobre todo cuando el cuadro es debido a embolia[2].

Cuando el resultado del tratamiento es satisfactorio, la sobrevida está determinada por la severidad de la isquemia, no por la duración. Algunos autores señalan una relación inversa de la sobrevida, siendo mayor, cuando la terapéutica es posterior a las 6 horas[7]. Sin embargo, esto no debe ser un parámetro para prolongar la institución del tratamiento, que debe realizarse lo más precoz posible.

Por último, actualmente se conoce que la fibrilación auricular es la arritmia más frecuente. Su prevalencia es de 1,5-2% de la población general. La arritmia se asocia a 5 veces mayor riesgo de ACV. La fibrilación auricular puede ser asintomática hasta en 25-30% de los pacientes con FA[15]. Es fundamental diagnosticar la FA antes de que aparezcan las primeras complicaciones. Los datos recientes obtenidos de pacientes mediante Holter en estudios epidemiológicos y dispositivos implantables, señalan que incluso los episodios cortos de FA "silente" conllevan mayor riesgo de ACV (16-18). Los estudios donde se colocó un Holter implantable a pacientes con ACV criptogénico, evidenciaron 35% de pacientes con FA, y ésta se registró incluso a los 5 meses de implantado el dispositivo. Ninguno de los pacientes refirió síntomas[19,20]. Es por eso, que ante la mínima sospecha, es importante utilizar todos los mecanismos diagnósticos para evitar la aparición de complicaciones fatales de la FA.

CONCLUSIONES

La oclusión aguda de Aorta Abdominal es una entidad grave, de elevada mortalidad. El tratamiento consiste en restablecer el flujo distal, de forma quirúrgica, endovascular, con medicación trombolítica, o una combinación de las mismas. No existe consenso sobre en qué casos se debe optar por alguna de ellas. Presentamos un caso donde se realizó trombectomía por vía endovascular y terapia lítica intraarterial, exitosa. Sin embargo, un segundo evento embólico, ACV isquémico, determinó la mala evolución del paciente. La FA es una arritmia frecuente, pero que muchas veces no es valorada en todo su contexto, y puede determinar una evolución fatal en un gran número de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Sánchez S, Martínez-López I, Moñux-Ducajú G, et al. Paraplejía súbita por oclusión aguda de aorta abdominal. Rev Clin Esp **2013**; 213 (5): 39-41.
2. Vega-De Céniga M, Gómez-Vivanco R, Escalza-Cortina I, et al. Paraplejía aguda y trombosis segmentaria de aorta infrarrenal. Angiología **2008**; 60 (6): 431-7.
3. Witz M, Lehmann J, Shnaker A, et al. Acute occlusion of the abdominal aorta associated with lower limb paralysis. IMAJ **2007**; 9 (2): 115-6. PubMed PMID: 17348485.
4. Frizza JI, Fainstein D, Lasdica S, et al. Abdominal aorta injury secondary to closed trauma. Medicina intensiva / Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias **2007**; 31 (3): 153-5. PubMed PMID: 17439771.
5. Paz B, Valdes F, Kramer A, et al. Massive aortic embolism caused by an atrial myxoma. Rev Med Chile **1984**; 112 (11): 1146-8. PubMed PMID: 6537009.
6. Yamamoto H, Yamamoto F, Tanaka F, et al. Acute occlusion of the abdominal aorta with concomitant internal iliac artery occlusion. Annals of thoracic and cardiovascular surgery. Ann Thorac Cardiovasc Surg **2011**; 17 (4): 422-7. PubMed PMID: 21881336.
7. Surowiec SM, Isiklar H, Sreeram S, et al. Acute occlusion of the abdominal aorta. Am J Surgery **1998**; 176 (2):193-7. PubMed PMID: 9737631.
8. Ouriel K. Endovascular techniques in the treatment of acute limb ischemia: thrombolytic agents, trials, and percutaneous mechanical thrombectomy techniques. Semin Vasc Surg **2003**; 16 (4): 270-9. PubMed PMID: 14691769.
9. Diffin DC, Kandarpa K. Assessment of peripheral intraarterial thrombolysis versus surgical revascularization in acute lower-limb ischemia: a review of limb-salvage and mortality statistics. J Vasc Interv Radiol **1996**; 7 (1): 57-63. PubMed PMID: 8773976.
10. DeMaioribus CA, Mills JL, Fujitani RM, et al. A reevaluation of intraarterial thrombolytic therapy for acute lower extremity ischemia. J Vasc Surg **1993**; 17 (5): 888-95. PubMed PMID: 8487357.
11. Swischuk JL, Fox PF, Young K, et al. Transcatheter intraarterial infusion of rt-PA for acute lower limb ischemia: results and complications. J Vasc Interv Radiol - JVIR **2001**; 12 (4): 423-30. PubMed PMID: 11287527.

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

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(4): 226-228

Caso Clínico

Fenómeno de fatiga, en una vía accesoria manifiesta, luego de la aplicación de radiofrecuencia

Fatigue phenomenon in an accessory a-v pathway following delivery of radiofrequency

Oscar A Pellizzón, Sebastián Nannini, Mario D Gonzalez, Marcelo Elizari

Hospital Provincial del Centenario. Facultad Ciencias Médicas, UNR. Rosario (Santa Fe).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 15 de abril de 2015
Aceptado después de revisión el 6 de mayo de 2015
Online el 30 de noviembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Fenómeno de fatiga
Vía accesoria AV
Ablación
Radiofrecuencia

Keywords:
Fatigue phenomenon
Atrio-ventricular accessory pathway
Radiofrequency
Ablation

RESÚMEN

El fenómeno de fatiga fue descripto en el nódulo auriculo-ventricular cuando existía un defecto en la conducción frecuencia y tiempo dependiente. El mismo efecto fue observado en el sistema His-Purkinje y en las vías accesorias aurículo-ventriculares cuando la conducción se encuentra deprimida o por la acción de fármacos bloqueadores de los canales de sodio.
El caso que se presenta, demuestra por primera vez, la ocurrencia del fenómeno de fatiga en una vía accesoria aurículo-ventricular después de la aplicación de radiofrecuencia. La lesión transitoria resultó en bloqueo anterógrado que fue exacerbado por períodos prolongados de estimulación y a frecuencias rápidas. La hipopolarización de la vía accesoria auriculo-ventricular provocada por la radiofrecuencia con inactivación de los canales de sodio podría atribuirse como una probable explicación a este fenómeno.

Fatigue phenomenon in an accessory a-v pathway following delivery of radiofrequency

ABSTRACT

Rate and time-dependent impairment in conduction (Fatigue phenomenon) is a characteristic of the AV node. It has also been demonstrated in the His Purkinje system and accessory A-V pathway with depressed conduction or under the effect of sodium channel blockers.
The present case demonstrates for the first time, the occurrence of fatigue phenomenon in an accessory A-V pathway following the application of radiofrequency energy. The transient injury resulted in anterograde block that was exacerbated with prolonged periods of stimulation and at fast rates. Hypopolarization of the accessory A-V pathway due to radiofrenquency energy with inactivation of the sodium channels appears as the most likely explanation of this phenomenon.

En la electrofisiología cardíaca el concepto "***fatiga***", como causa de bloqueo de la conducción del impulso fue comunicado inicialmente por Lewis y Master[1] para describir un deterioro acumulativo de la conducción en el nódulo AV en presencia de taquiarritmias supraventriculares. Este comportamiento ocurre en aquellos tejidos cuyas células exhiben características de respuesta lenta con refractariedad post repolarización (tiempo-dependiente) que se prolonga en función de la frecuencia y el tiempo de estimulación. Este concepto fue demostrado con posterioridad en condiciones patológicas del sistema de His-Purkinje[2]. Asimismo, la desaparición transitoria de la onda delta en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White durante un marcapaseo auricular rápido ha sido atribuido al deterioro de la conducción anterógrada de la vía accesoria (VAcc) de manera análoga a lo observado en el sistema His-Purkinje[3]. Este fenómeno, en apariencia muy infrecuente, puede ser facilitado bajo el efecto de fármacos bloqueadores de los canales del sodio[4].
En el caso clinico reportado se describe el fenómeno de fatiga causado por la aplicación de radiofrecuencia sobre una VAcc manifiesta.

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

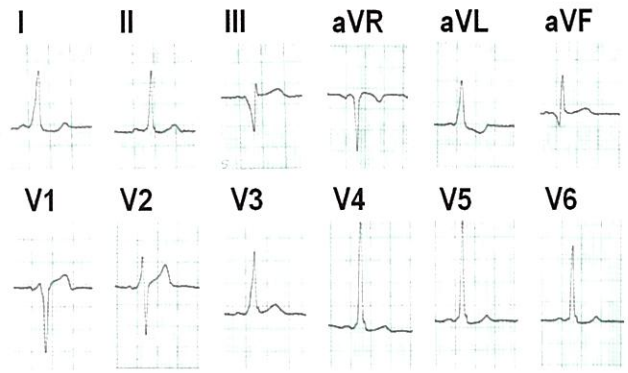


FIGURA 1.
Electrocardiograma con ritmo sinusal y onda delta que sugiere preexcitación de cara lateral del ventrículo derecho.

CASO CLÍNICO

Paciente de 24 años, asintomático, con preexcitación ventricular localizada en la zona lateral derecha (***Figura 1***). Por razones laborales, el paciente es derivado a nuestro hospital para una nueva ablación por radiofrecuencia de la VAcc, procedimiento al que fuera sometido en el año 2012 sin éxito.

El estudio electrofisiológico fue realizado en ayunas, después de haber firmado el consentimiento informado. Bajo anestesia local se introdujeron por vena femoral un catéter octapolar que se posicionó en el seno coronario y dos catéteres cuadripolares, uno en la región del haz de His y otro en el ventrículo derecho. En condiciones basales se determinaron las propiedades de conducción y refractariedad de la VAcc según el protocolo convencional de Arruda y col[5] y no se observó conducción ventrículo-auricular retrograda por la VAcc. La estimulación auricular en la zona lateral derecha provocó incremento en el grado de preexcitación ventricular. La estimulación auricular programada a longitudes de ciclo de 600 y 400 mseg puso en evidencia el comportamiento normal del período refractario anterógrado de la VAcc con valores de 330 mseg y 320 mseg respectivamente. Posteriormente se introdujo el catéter de ablación y se lo posicionó en la región lateral del anillo tricuspídeo. Se aplicaron pulsos de radiofrecuencia (50 W, 60°C, 30 seg) cuando el electrograma ventricular en el catéter de mapeo y ablación registró la activación mas temprana en relación a la onda delta. La aplicación de radiofrecuencia se realizó en 3 oportunidades observándose desaparición transitoria de la preexcitación en los primeros 5 segundos de la aplicación de radiofrecuencia pero con reaparición de la onda delta a los pocos segundos.

Después de los intentos fallidos de ablación se evaluó nuevamente las propiedades electrofisiológicas de la VAcc. Durante la sobreestimulación auricular, fue posible documentar el fenómeno de fatiga como se ilustra en la ***Figura 2***. Después de varios segundos de estimulación auricular con un ciclo de 400 mseg durante 30 seg con conducción A-V 1:1 a través de la VAcc, se observó normalización del QRS por desaparición de la onda delta (bloqueo anterógrado en

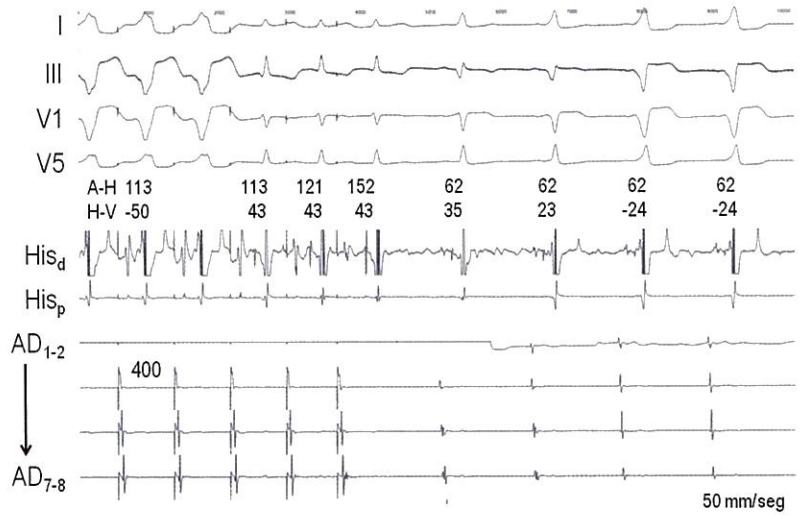


FIGURA 2.
Registro simultáneo de las derivaciones I, III, V1 y V5 del ECG de superficie y los registros endocavitarios. Sobreestimulación auricular con un ciclo de 400 mseg. En el comienzo del trazado, los primeros tres latidos corresponden a sobreestimulación auricular con un ciclo de 400 mseg y máxima preexcitación ventricular. Los tres latidos siguientes sin preexcitación debido a bloqueo en la VAcc y conducción a través de la vía aurículo-ventricular normal con prolongación progresiva del intervalo AH. La interrupción de la estimulación permite la recuperación del ritmo sinusal durante dos latidos con bloqueo en la VAcc por persistencia del efecto de la fatiga. La disminución de la frecuencia cardíaca con ritmo sinusal (55 lpm) permite la recuperación de la conducción en la vía anómala, como se ilustra en los dos últimos latidos en los que reaparece la preexcitación ventricular (ver texto para más detalles).

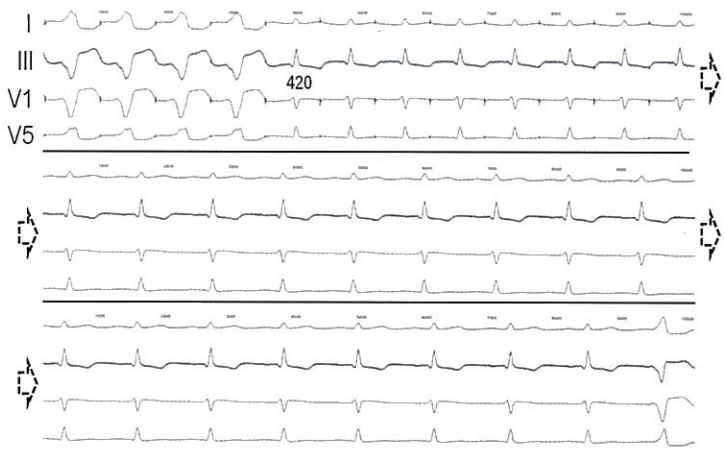


FIGURA 3.

Registro continuo de las derivaciones I, III, V1 y V5 durante sobreestimulación ventricular con un ciclo de 420 mseg (registro superior) e interrupción de la misma (registros medio e inferior). En el registro superior, los cuatro primeros latidos muestran preexcitación máxima y desde el quinto hasta el último latido, siempre durante la sobreestimulación, desaparición de la onda delta por fenómeno de fatiga. Suspendida la sobreestimulación, en los registros medio e inferior se observa ritmo sinusal con frecuencia de 63 lpm sin preexcitación hasta el anteúltimo latido del registro inferior. El último latido muestra preexcitación ventricular debido a la recuperación de la conducción de la vía accesoria.

la VAcc). Durante tres ciclos con la misma frecuencia de estimulación, se mantuvo el bloqueo en la VAcc con conducción AV por la vía normal. Interrumpida la estimulación auricular, se observan dos ciclos sinusales con una frecuencia de 55 latidos por minuto con persistencia del bloqueo en la VAcc, lo cual indica que el efecto de la fatiga sigue presente aunque la frecuencia de estimulación es significativamente menor. La disminución de la frecuencia cardíaca y el tiempo transcurrido permiten la recuperación de la conducción en la VAcc, tal como lo ilustran los dos últimos latidos del registro. La ***Figura 3*** ilustra otro claro ejemplo de fatiga durante el mismo estudio.

DISCUSIÓN

El interés de este caso radica en que no existen descripciones previas sobre la inducción del fenómeno de fatiga por la aplicación de radiofrecuencia sobre una VAcc. Este fenómeno es infrecuente en las VAcc y ha sido demostrado en pocos casos, probablemente por el hecho de no haber sido explorado de manera sistemática. Li y col[6] reportaron el fenómeno de fatiga, en condiciones basales, en 4 de 215 pacientes (2%) con síndrome de Wolff-Parkinson-White. La mayoría de ellos no tenían clínica de taquicardias reentrantes AV y presentaban períodos refractarios anterógrados de la VAcc prolongados sin conducción retrógrada.

En las VAcc normales con períodos refractarios anterógrados cortos el incremento de la frecuencia por estimulación auricular produce un acortamiento de la refractariedad como ocurrió en nuestro caso en el estudio basal. En cambio, cuando la refractariedad de la VAcc está anormalmente prolongada, la sobreestimulación puede incrementarla aún más. Este efecto paradójico es primordialmente el efecto inducido por aumento de la frecuencia y el tiempo de la sobreestimulación. Este comportamiento de las VAcc con periodos refractarios prolongados es similar al descrito en el sistema His-Purkinje y en las vías anómalas, en presencia de daño celular, con o sin la utilización de bloqueantes de los canales del sodio[2,4]. La prolongación de los períodos refractarios frecuencia y tiempo dependientes ha sido atribuida a una demora en la reactivación post inactivación de los canales del sodio, lo que es agravado por el aumento de la frecuencia[2]. Cuando la alteración de la fisiología celular es leve o ínfima y no tiene exteriorización electrocardiográfica espontánea, ya sea en las vías anómalas o en el sistema His-Purkinje, se lo puede poner en evidencia bajo el efecto de un bloqueante sódico como la ajmalina[2].

En este caso, el fenómeno de fatiga fue consecuencia del daño celular provocado por la radiofrecuencia, expresado por la prolongación del período refractario anterógrado de la VAcc y acentuado por la sobreestimulación cardíaca dependiente de la frecuencia y del tiempo de estimulación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lewis T, Master AM. Observations upon conduction in the mammalian heart: AV conduction. Heart **1925**; 12: 209-69.
2. Chiale PA, Sánchez RA, Franco DA, et al. Overdrive prolongation of refractoriness and fatigue in the early stages of human bundle branch disease. J Am Coll Cardiol **1994**; 23: 724-32.
3. Ohe T, Shimonura K, Shiroeda O. Fatigue phenomenon of the accessory pathway. Int J Cardiol **1985**; 8: 211-4.
4. Przybylski J, Halpern SM, Estrella JL, et al. Fatiga de la conducción retrógrada en una vía anómala como mecanismo de interrupción de taquicardias paroxísticas subintrantes inducidas por ajmalina. Rev Argent Cardiol **1994**; 62: 369-73.
5. Arruda MS, McClelland JH, Wang X, et al. Development and validation of an ECG algorithm for identifying accessory pathway ablation site in Wolff-Parkinson-White syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol **1998**; 9: 2-12.
6. Li HG, Klein GJ, Yee R, et al. Fatigue phenomenon in accessory pathways. J Cardiovasc Electrophysiol **1994**; 5: 818-23.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44(4): 229-232

Caso Clínico

Amiloidosis cardíaca simulando una miocardiopatía hipertrófica

Cardiac amyloidosis mimicking hypertrophic cardiomyopathy

Marcia M Cortes, Luciano Battioni, Agustina Sciancalepore, Juan P Costabel

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 13 de julio de 2015
Aceptado después de revisión el
17 de agosto de 2015
Online el 30 de noviembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Amiloidosis
Amiloidosis cardíaca
Miocardiopatía infiltrativa

Keywords:
Amyloidosis
Cardiac amyloidosis
Infiltrative cardiomyopathy

RESÚMEN

El depósito de amiloide en el miocardio, asociado o no al compromiso de otros órganos, es una miocardiopatía infiltrativa, que puede simular en ocasiones una miocardiopatía hipertrófica. La evaluación minuciosa y racional de los metodos complementarios de disgnóstico permite precisar su diagnóstico. El pronósitico de la amiloidosis cardíaca no es bueno, difiere según el tipo de amiloide, disponibilidad y respuesta al tratamiento.
Se presenta el caso de un paciente que durante años se interpretó como una miocardiopatía hipertrófica, con diagnóstico histológico final de una amiloidosis cardíaca.

Cardiac amyloidosis mimicking hypertrophic cardiomyopathy.

ABSTRACT

Amyloid deposition in the myocardium, with or without the involvement of other organs, is an infiltrative cardiomyopathy, which can sometimes mimic hypertrophic cardiomyopathy. The careful and rational assessment of complementary methods allows precise diagnosis.
Cardiac amyloidosis prognosis is not good and it depends on the type of amyloid, availability and treatment response.
A patient who for years was seen as a carrier of hypertrophic cardiomyopathy, with final histologic diagnosis of cardiac amyloidosis is reported.

INTRODUCCIÓN

El concepto de amiloidosis cardíaca hace referencia al compromiso, clínicamente significativo, del miocardio por depósitos de amiloide, que pueden estar asociados o no al compromiso de otros órganos. Se trata de una miocardiopatía infiltrativa que se caracteriza por el engrosamiento de las paredes ventriculares habitualmente de forma concéntrica. Dado que los hallazgos en los estudios por imágenes no son específicos, es importante la sospecha clínica para arribar al diagnóstico de esta patología[1], conocer su pronóstico y valorar su tratamiento[2].
Se presenta a propósito el caso de un paciente que permaneció varios años con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica, y que finalmente el diagnóstico histológico confirmó se trataba de una amiloidosis cardíaca.

CASO CLÍNICO

Varon de 68 años de edad, hipertenso, dislipémico, sedentario y ex tabaquista, con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica siete años antes. Asintomático por largo tiempo en tratamiento con diltiazem y losartán, hasta comenzar con disnea y molestias precordiales. La solicitud de estudios complementarios incluyó una cinecoronariografía que no mostró lesiones significativas y posteriormente se lo de-

Autor para correspondencia: **Dra. Marcia Matilde Cortés.** Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Argentina.
Blanco de Encalada 1543. (1428) Buenos Aires, Argentina. *e-mail:* mcortes@icba.com.ar

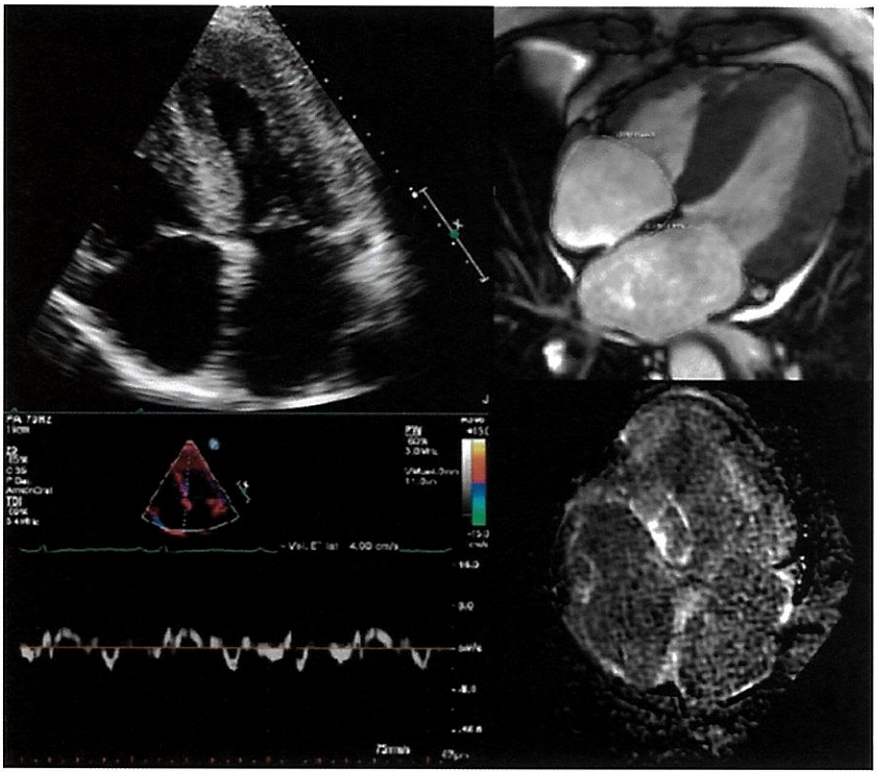


FIGURA 1.
Ecocardiograma y Resonancia Magnetica Cardíaca que muestran dilatacion de cavidades y realce tardío con gadolinio global respectivamente.

rivó a nuestro centro para profundizar estudios.
El ECG de ingreso presentaba complejos QRS de voltaje normal y rectificación del ST con T negativas en cara lateral. Su **ecocardiograma** evidenció incremento del espesor parietal (25 mm a nivel septal medio y 20 mm a nivel lateral) con hipocinesia global y fracción de eyección del ventriculo izquierdo del 48%. Presentaba dilatación biauricular y disfunción diastólica con patrón pseudonormal, relación E/e´de 18 y onda S tisular a nivel lateral de 5 y septal de 4 cm/s. (***Figura 1***). Strain longitudinal global de 5,34%. No se constató movimiento anterior sistólico mitral, ni gradientes intraventriculares.
La **resonancia magnética cardíaca** solicitada informó dilatación de 4 cavidades con aumento difuso de los espesores parietales, compromiso del septum interauricular y realce tardío con gadolinio global de gran intensidad y monto, hallazgos sugestivos de miocardiopatía infiltrativa (***Figura 1***).
A fin de descartar diagnósticos alternativos se solicitó dosaje de ferritina (92mg/dl), beta 2 microglobulina (2mg/L) y perfil tiroideo (TSH 5,9mUI/L y T4L 1,3ng/dl) todas estas deerminaciones normales. El proteinograma electroforético no mostró alteraciones, la inmunoelectroforesis en orina tampoco y el dosaje de cadenas Kappa y Lambda en orina y sangre resultaron negativos. Se realizó además determinación de la actividad de la enzima galactosidasa A en sangre por método fluorométrico que resultó normal descartando enfermedad de Fabry.
Finalmente, en plan de arribar a un diagnóstico definitivo se realizó **biopsia endomiocárdica** (***Figura 2***) que informó miocitos con atrofia focal por compresión por depósitos en intersticio con tinción Rojo Congo positiva, sin infiltrado inflamatorio ni compromiso vascular. La inmunomarcación para cadenas Kappa y Lambda resultó negativa, sin posibilidad de efectuar marcación para Trastirretina (TTR) u otras proteinas. En búsqueda de diferenciar las formas hereditarias de las seniles se solicitó estudio genético en busca de mutaciones en TTR que resultó negativo.
Así, con diagnóstico de **amiloidosis senil,** de instauración precoz, se inició tratamiento sintomático con adecuada respuesta. Considerando la edad del paciente, se aguardan los resultados de los ensayos clínicos en curso que analizan la efectividad de los llamados "estabilizantes de TTR" para mejorar el pronóstico de esta entidad.

DISCUSIÓN

La amiloidosis cardíaca resulta del depósito extracelular de fibrillas anormales insolubles entre los miocitos, procedentes de proteínas solubles que, tras sufrir cambios conformacionales, adoptan una estructura de hoja plegada beta y se alinean de forma antiparalela. La afectación miocárdica suele tomar la forma de aumento concéntrico de los espesores parietales con severa dilatación biauricular y patrón restrictivo. Existen, no obstante, casos publicados en la literatura con afectación asimétrica e incluso con obstrucción dinámica en el tracto de salida del ventrículo izquierdo lo que puede simular una miocardiopatía hipertrófica[3]. En el

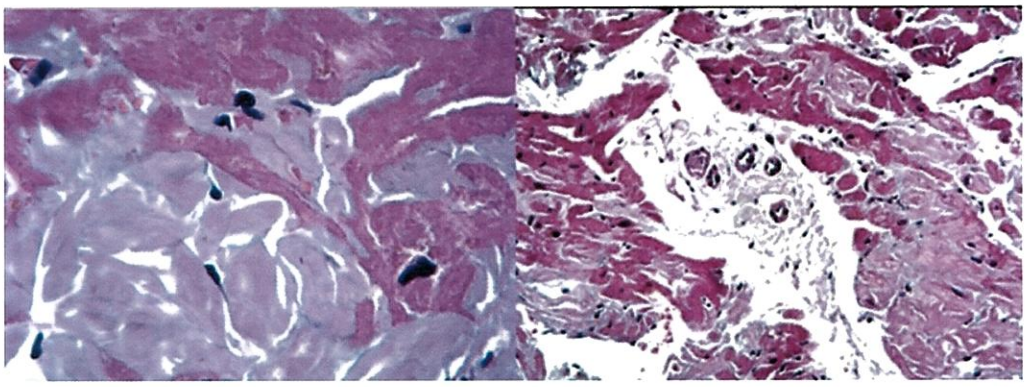


FIGURA 2.
Biopsia endomiocardica con tinción Rojo Congo positiva.

caso presentado la evaluación minuciosa de los hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos permitió cuestionar el diagnóstico de ingreso. La resonancia magnética cardíaca mostró un patrón de realce tardío con gadolinio más compatible con cardiopatía infiltrativa que con hipertrófica y finalmente la biopsia endomiocárdica certificó el diagnóstico.

Se conocen más de 20 proteínas que pueden producir depósitos amiloides en distintos tejidos del organismo y dar lugar a diversas afecciones. Sólo algunos de los precursores amiloidóticos producen afección cardiaca y su variada naturaleza hace que reconocerla y tratarla no sea una tarea sencilla [(2)].

El pronósitico de la amiloidosis cardíaca no es bueno, pero difiere según el tipo de amiloide, disponibilidad y respuesta al tratamiento. El abordaje terapéutico puede incluir el tratamiento de la discrasia sanguínea subyacente, en el caso de las formas primarias o AL; inmunomoduladores para la enfermedad inflamatoria que la origina en el caso de la amiloidosis AA o el trasplante hepático en amiloidosis hereditarias. El trasplante cardíaco se lleva a cabo en un bajo porcentaje de pacientes dada la posibilidad de progresión de la enfermedad en otros órganos y recurrencia en el injerto[4].

En cuanto a la amiloidosis senil, nuestro paciente podría ser candidato a tratamiento con los nuevos fármacos estabilizantes de TTR[5]. Se sabe que un paso clave en la formación de fibrillas de amiloide TTR es la disociación del tetrámero normal en especies monoméricas que pueden autoagregarse y plegarse de manera anómala. Estudios en fase II/III han demostrado que el diflunisal, un analgésico anti-inflamatorio no esteroideo, se une a TTR en plasma y estabiliza la estructura soluble normal de la proteína lo que detendría la progresión de la enfermedad. Tafamidis, un nuevo compuesto sin propiedades analgésicas anti-inflamatorias, que tiene un mecanismo de acción similar, con resultados promisorios aunque su papel en la amiloidosis cardiaca está siendo evaluado.

CONCLUSIÓN

El pronóstico de la amiloidosis no es bueno, pero el diagnóstico oportuno de esta patología (mediante la sospecha clínica y los estudios complementarios) y su apropiado tratamiento pueden mejorar la calidad de vida y aún la sobrevida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Biju P et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol **2007**; 50 (22): 2101-10.
2. García-Pavíaa P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis, también una enfermedad del corazón. Rev Esp Cardiol **2011**; 64 (9): 797-808.
3. Philippakis AA, Falk RH. Cardiac amyloidosis mimicking hypertrophic cardiomyopathy with obstruction: Treatment with disopyramide. Circulation **2012**; 125: 1821-4.
4. Banypersad SM, Moon JC, Whelan C, et al. Updates in cardiac amyloidosis: A review. J Am Heart Assoc **2012**; 1 (2): e000364.
5. Palladini G, Milani P, Merlini G. Novel strategies for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. Expert Rev Cardiovasc Ther **2015**; 23: 1-17.

Imágenes

Aneurisma gigante de aorta toracica descendente complicado con ruptura

Giant aneurysm of descending thoracic aorta complicated with rupture

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

Sanatorio de Diagnóstico y Tratamiento. Santa Fe. Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 7 de junio de 2015
Aceptado después de revisión el
21 de junio de 2015
Online el 30 de noviembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Aneurisma gigante
Ruptura
Aorta torácica descendente

Keywords:
Giant aneurysm
Rupture
Descendíng thoracic aorta

Paciente de sexo femenino, de 81 años de edad, hipertensa en tratamiento con enalapril, que consultó por tos, hemoptisis y marcada astenia de dos días de evolución. Al ingreso: TA 150/80 mmHg, FC: 100 lat/min; el examen clínico reveló hipoventilación en hemitórax izquierdo. Eran hallazgos significativos en el laboratorio: Hto: 19%; Hb:5.5 g%. ECG: ritmo sinusal con extrasístoles supraventriculares. Radiografía de tórax: masa paramediastinal superior izquierda, borramiento del arco aórtico, desviación de la tráquea hacia la derecha y ocupación del seno costofrénico izquierdo (**Figura 1**). Se realizó TAC de tórax, observándose aneurisma de aorta torácica que se origina en el nacimiento de la arteria subclavia izquierda y se extiende distalmente, con diámetro máximo de 12 cm, con trombo endoluminal y áreas con fuga de contraste; hemotórax izquierdo asociado (**Figuras 2 y 3**). La paciente evolucionó con shock hipovolémico y falleció previo al procedimiento quirúrgico.

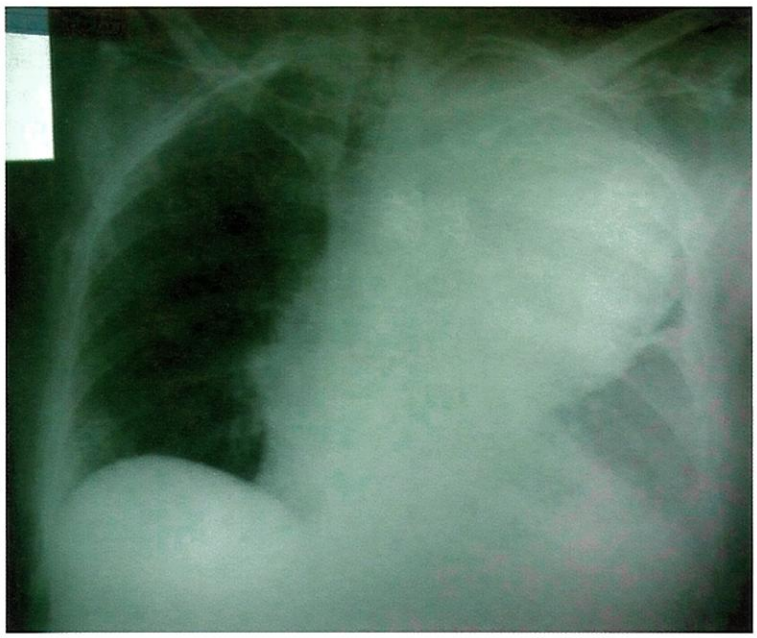


FIGURA 1.

Autor para correspondencia: **Dra. María Paula Dumas.** Sanatorio de Diagnóstico y Tratamiento. 25 de Mayo 3240, (3000) Santa Fe.
e-mail: pauli_dumas@hotmail.com

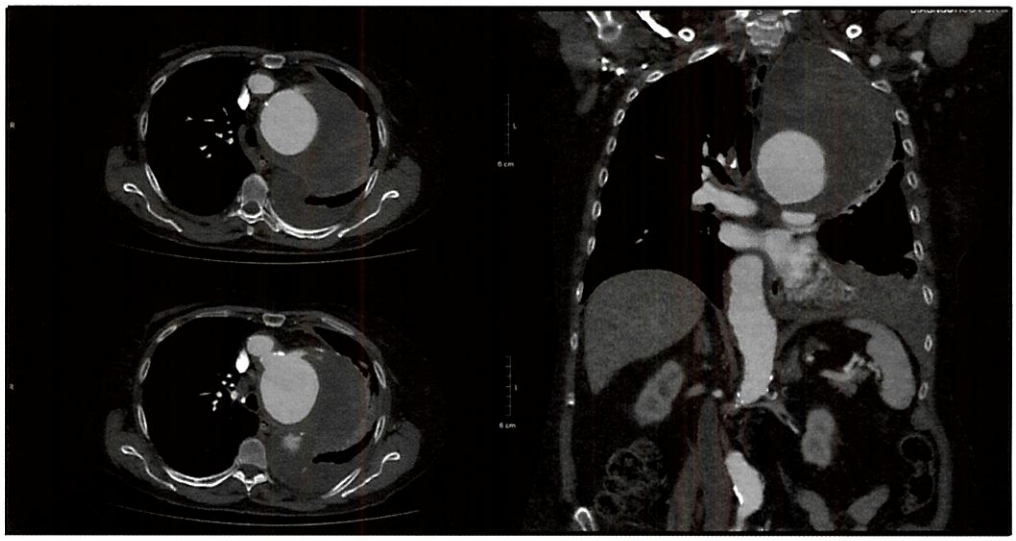


FIGURA 2.



FIGURA 3.

La verdadera incidencia del aneurisma de aorta torácica es difícil de determinar, debido a que con frecuencia es subdiagnosticado[1]; suelen ser asintomáticos y el diagnóstico ser casual tras la obtención de imágenes realizadas por otras razones[1,2]. Pueden manifestarse a través de signos clínicos de compresión, dolor torácico, soplo aórtico[1]; o por una complicación, como embolia, disección o ruptura[2,3]. El tamaño del aneurisma y la velocidad de crecimiento son los principales predictores de ruptura, disección y muerte[2], y la tasa anual de ruptura es del 7% para aneurismas mayores a 6 cm de diámetro[1]. La supervivencia a 5 años en pacientes con aneurismas mayores a 6 cm es del 56%. Los pacientes que se someten a cirugía reparadora electiva tienen una supervivencia a 5 años de 85%, comparado con 66% y 37% entre los que reciben tratamiento médico y cirugía urgente, respectivamente[2].

BIBLIOGRAFÍA

1. Isselbacher E. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. Circulation **2005**; 111: 816-28.
2. Vijay S, Ramanath, Jae K, et al. Acute aortic syndromes and thoracic aortic aneurysm. Mayo Clin Proc **2009**; 84 (5): 465-81.
3. Guía ESC 2014 sobre diagnóstico y tratamiento de la patología de la aorta. Rev Esp Cardiol **2015**; 68 (3): 242.e1-e69.

Imágenes

Bloqueo interauricular avanzado y QRS fragmentado en la miocarditis chagasica crónica

Advanced atrial block and fragmented QRS in chronic Chagas myocarditis. Two anomalies that require attention

Oscar A Pellizzón[1], Teresita Ghio[2], Adrian Baranchuk[3]

[1]*Hospital Universitario del Centenario*
[2]*Hospital Provincial de Rosario. Rosario, Santa Fe, Argentina*
[3]*Queen's University, Kingston, Ontario, Canadá*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 26 de agosto de 2015
Aceptado después de revisión el
11 de septiembre de 2015
Online el 30 de noviembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Bloqueo interauricular
QRS fragmentado
Miocarditis chagasica crónica

Keywords:
Interatrial block
Fragmented wide QRS
Chagas cardiomyopathy

Recientemente se describieron dos alteraciones electrocardiográficas: bloqueo interauricular (BIA) y QRS fragmentado (QRSf). El primero, cuando se asocia con arritmias supraventriculares (aleteo auricular atípico y fibrilación auricular) se lo denomina *síndrome de Bayés*[1] y el segundo es predictor de mortalidad y muerte súbita[2]. En la miocarditis chagásica crónica (MCHC) estas anomalías han sido reportadas recientemente[3,4]. Presentamos un paciente asintomático con MCHC donde se observa en el mismo trazado ECG un BIA avanzado y QRSf.

Bloqueo interauricular avanzado

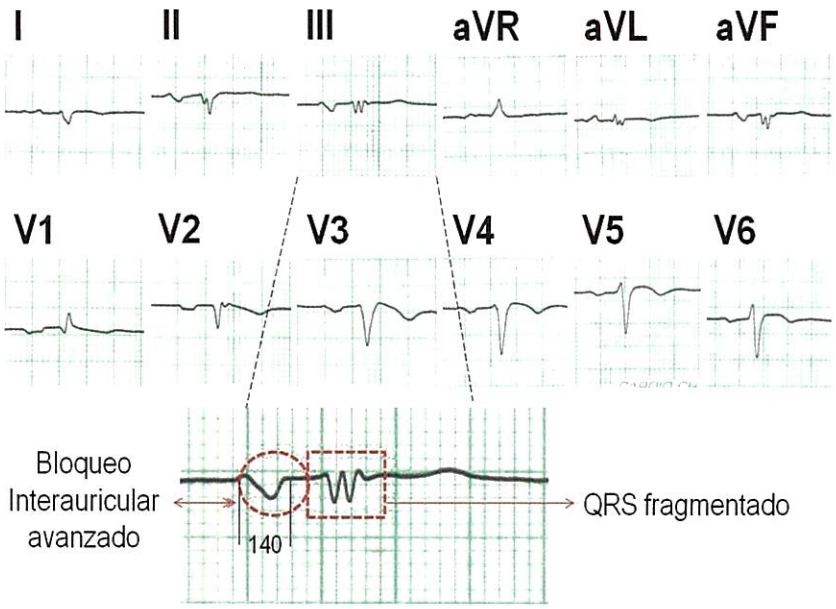
Bayés de Luna[5] señaló la existencia de anormalidades en la conducción auricular y las dividió en bloqueos intra-auriculares e inter-auriculares (BIA) y a este último en parcial y avanzado. La ***figura*** muestra un ECG de 12 derivaciones en ritmo sinusal donde la onda P tiene una duración de 140 mseg y un componente negativo en las derivaciones inferiores conformando un BIA avanzado. Esta morfología se debe a que la despolarización de la aurícula izquierda lo hace de una manera caudo-craneal retrógrada desde la aurícula derecha baja. Así fue definido por Bayés de Luna y este concepto fue validado en un Consenso Internacional en 2012 [1]. Esta alteración en la MCHC no ha sido reportada, excepto en el ensayo FECHA (*Fragmented ECG in patients with CHAgas' cardiomyopathy*) que determinó una asociación entre BIA avanzado y fibrilación auricular de reciente comienzo en pacientes con un CDI implantado[4].

QRS fragmentado

Das y col[5] definieron al QRSf cuando en 2 derivaciones contiguas el QRS (<120 mseg) mostraba una onda R adicional (R´) o un empastamiento en el nadir de la onda R o S, o la presencia de >1 R´ (fragmentación). Posteriormente, el mismo autor agregó que existe QRSf si en 2 derivaciones contiguas con complejos QRS >120 mseg (bloqueo de rama, QRS marcapaseado o extrasístoles ventriculares) presenta >2 R´ o empastamientos en la R o S. Esta alteración mostró ser predictora de mortalidad y muerte súbita en pacientes con enfermedad coronaria, sindrome de Brugada, QT largo y miocardiopatía no isquémica.

El ECG presentado muestra QRSf en la cara inferior (***figura***). Esta alteración representa fibrosis y trastornos de conducción local y es el sustrato fisiopatológico para el mecanismo de reentrada y generación de arritmias ventriculares malignas y muerte súbita, tan frecuentemente observadas

Autor para correspondencia: **Dr. Oscar Pellizon**. Hospital Universitario del Centenario. Pasco 1315 - 2°A. Rosario (2000). Santa Fe. Argentina. Rosario (2000). Santa Fe. *e-mail:* oapellizzon@gmail.com



en la MCHC. En la actualidad, sólo el estudio *FECHA*[4] analizó está anomalía sin identificar pacientes de mayor riesgo de presentar terapias apropiadas por el CDI, como se ha demostrado en otras cardiopatías.

Clinicamente, el ECG es una herramienta diagnóstica para mostrar anomalías miocárdicas y trastornos de conducción. Por lo tanto, en el ECG se debe analizar sus diferentes componentes para poder detectar las anomalías señaladas y determinar las potenciales consecuencias, particularmente en una patología tan prevalente como la miocarditis chagásica crónica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bayés de Luna A, Platonov P, Cosio FG, et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. J Electrocardiol **2012**; 45: 445-51.
2. Das MK, Suradi H, Maskoun W, et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. Circ Arrhythm Electrophysiol **2008**; 1: 258-68.
3. Enriquez A, Conte D, Femenía F, et al. Relation of interatrial block to new-onset atrial fibrillation in patients with Chagas cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. Am J Cardiol **2014**; 113: 1740-3.
4. Baranchuk A, Femenia F, López-Diez JC, et al. on behalf of the FECHA Study Investigators. Fragmented surface ECG was a poor predictor of appropriate therapies in patients with Chagas' cardiomyopathy and ICD implantation (Fragmented ECG in CHAgas' Cardiomyopathy Study). Ann Noninvasive Electrocardiol **2014**; 19: 43-9.
5. Bayés de Luna A. Bloqueo a nivel auricular. Rev Esp Cardiol **1979**; 32 (1): 5-10.
6. Das MK, Khan B, Jacob S, et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. Circulation **2006**; 113: 2495-501.

Exclusivo online

Síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST (SCACEST)

Acute coronary syndrome with persistent ST segment elevation

Comité de Cardiopatía Isquémica de FAC (*Federación Argentina de Cardiología*)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 28 de septiembre de 2015
Aceptado el 12 de octubre de 2015
Online el 30 de noviembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Federación Argentina de Cardiología. Actualizacion 2015
Guías de enfermedad arterial coronaria

Coordinador del capítulo SCACEST
Gerardo Zapata
Coordinador General
Julio Bono

Comité de Cardiopatía isquémica de FAC
Presidente
Ramón Suasnabar
Secretario
Gustavo Adolfo Paterlini
Vocales
Alejandro Amoroso
Sergio Argiró
Pablo Daniel Clementti
Javier Hasbani
Guillermo Moises Azize
Arturo Fernández Murga
Esteban Renger

Asesores
Julio Oscar Bono
Orlando Caruso
Eduardo Gabriel Hasbani
Stella Maris Macín
Hugo Ramos
Héctor Lucas Luciardi
Juan Antonio Muntaner
Jorge Vilariño
Gerardo Zapata

INTRODUCCIÓN

La presente actualización de las Guías de los SCACEST es la cuarta realizada por el Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología desde su original presentación. Incorpora al momento de esta publicación, los aspectos más destacados del manejo y tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación persistente del segmento ST.

Esta actualización 2015 incorpora y/o actualiza los siguientes tópicos: Registro permanente para enfermedades cardiovasculares -ARGEN IAM ST- y el programa *Stent for live*.
2- Control de los tiempos de reperfusión (retrasos).
3- Hipotermia controlada en el paro cardiaco post IAM.
4- Angioplastia primaria:
a- Stent y Stent DES.
b- Bivalirudina versus heparina con o sin inhibidor GP IIb/IIIa plaquetario.
c- Uso prehospitalario de ticagrelor.
d- Estrategias de antiagregación y/o anticoagulación oral en sujetos con fibrilación auricular.
e- Enfermedad de múltiples vasos.
f- Acceso radial.
g- ATC primaria con trombo-aspiración manual.
5- Triple terapia anti-trombótica luego del IAM.
6- Uso de BB.
7- Infarto complicado con falla cardíaca.
a- Uso de Swan Ganz y el monitoreo hemodinamico no invasivo por ECO Doppler.
b- Balón de contrapulsación aórtica.
c- Ventilación no invasiva.

Las guías de práctica clínica son un resumen de toda la evidencia disponible actualizada al momento de su elaboracion. La presente actualización de la guía de SCACEST es la cuarta realizada luego de su primera y original version y está dirigida fundamentalmente a actualizar los aspectos más relevantes de la logística para el manejo del infarto agudo de miocardio.
Es importante destacar en ésta actualización que la Federación Argentina de Cardiología se encuentra participando de dos proyectos nacionales relacionados con la problemática del infarto agudo de miocardio en nuestro país.
El ***primer proyecto conjunto*** con el Ministerio de Salud de la Nación (MSN), la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) y la Federación Argentina de Cardiología (FAC) es el desarrollo de un programa para el registro permanente de las enfermedades cardiovasculares de mayor prevalencia. El mismo se inició con el estudio piloto de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (***ARGEN-IAM-ST***).

Los aspectos más relevantes del programa son:
1. Evaluar los tiempos y causas de demora desde el comienzo de los síntomas hasta el tratamiento de reperfusión. a) Tiempo de demora prehospitalaria b) Tiempo de demora hospitalaria.
2. Evaluar la prevalencia del tratamiento de reperfusión en los pacientes que ingresan con IAM con elevación del ST. a)

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

XELEVIA® 25 - 50 – 100. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. Sitagliptina 25 - 50 - 100 mg. COMPOSICION: Cada comprimido recubierto de XELEVIA® 25 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 25 mg; Celulosa Microcristalina 30,94 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 30,94 mg; Croscarmellosa sódica 2,00 mg; Estearato de Magnesio 1,00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 3,00 mg; Alcohol Polivinílico 1,60 mg; Dióxido de Titanio 0,966 mg; Polietilenglicol 3350 0,808 mg; Talco 0,595 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,023 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,008 mg. Cada comprimido recubierto de XELEVIA® 50 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 50 mg; Celulosa Microcristalina 61,88 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 61,88 mg; Croscarmellosa sódica 4,00 mg; Estearato de Magnesio 2,00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 6,00 mg; Alcohol Polivinílico 3,20 mg; Dióxido de Titanio 1.931 mg; Polietilenglicol 3350 1.616 mg; Talco 1,184 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,061 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,007 mg. Cada comprimido recubierto de XELEVIA® 100 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 100 mg; Celulosa Microcristalina 123,8 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 123,8 mg; Croscarmellosa sódica 8,00 mg; Estearato de Magnesio 4,00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 12,00 mg; Alcohol Polivinílico 6,40 mg; Dióxido de Titanio 3,45 mg; Polietilenglicol 3350 3,232 mg; Talco 2,368 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,491 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,059 mg. INDICACIONES: Monoterapia: XELEVIA® está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Combinación con metformina: XELEVIA® también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina cuando la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionan un control glucémico adecuado. Combinación con sulfonilurea: XELEVIA® también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con sulfonilurea cuando la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionan un control glucémico adecuado. Combinación con un agonista PPARγ: XELEVIA® también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con agonista PPARγ (por ejemplo, las tiazolidinedionas) cuando la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionan un control glucémico adecuado. Combinación con metformina y sulfonilurea: XELEVIA® también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina y sulfonilurea cuando la terapia dual con estos agentes, más la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado. Combinación con metformina y un agonista PPARγ: XELEVIA® está indicado en combinación con un agonista PPARγ y metformina cuando el uso de agonista PPARγ es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos agentes, no proporcionen un control glucémico adecuado. Combinación con insulina: XELEVIA® está además indicado como terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: La dosis recomendada de XELEVIA® es de 100 mg una vez por día como monoterapia o como tratamiento en combinación con metformina, sulfonilurea, o un agonista del PPARγ (por ejemplo, tiazolidinediona), o metformina más sulfonilurea. XELEVIA® se puede administrar con las comidas o alejado de ellas. Cuando XELEVIA® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. (Ver precauciones, Hipoglucemia en combinación con una sulfonilurea o con insulina). Pacientes con insuficiencia renal: Para pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina [ClCr] ≥ 50 ml/min, lo cual aproximadamente se corresponde con niveles de creatinina sérica ≤ 1,7 mg/dl en hombres y ≤ 1,5 mg/dl en mujeres), no es necesario realizar ajustes en la posología de XELEVIA®. Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr ≥ 30 a < 50 ml/min, lo cual aproximadamente se corresponde con niveles de creatinina sérica de > 1,7 a ≤ 3,0 mg/dl en hombres y > 1,5 a ≤ 2,5 mg/dl en mujeres), la dosis de XELEVIA® es 50 mg una vez por día. Para los pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 30 ml/min, lo cual aproximadamente se corresponde con niveles de creatinina en suero > 3,0 mg/dl en hombres y > 2,5 mg/dl en mujeres) o con enfermedad renal que exige hemodiálisis, la dosis de XELEVIA® es de 25 mg una vez por día. XELEVIA® se puede administrar independientemente de la programación de la hemodiálisis. Debido a que hay que realizar un ajuste de la dosis basado en la función renal, se debe controlar la función renal antes de iniciar la terapia con XELEVIA® y periódicamente a partir de dicho momento. CONTRAINDICACIONES: XELEVIA® está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes del producto. PRECAUCIONES: Generales: XELEVIA® no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis: en experiencias post marketing hubo reportes, en pacientes tratados con sitagliptina, de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica y necrosante (ver Reacciones Adversas, experiencias post marketing). Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la droga. Los pacientes deberían ser informados de los sintomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. La resolución de la pancreatitis fue observada después de la discontinuación de la sitagliptina. Si se sospecha de pancreatitis, XELEVIA® y otros medicamentos sospechosos deberían discontinuarse. Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal: XELEVIA® se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones plasmáticas de XELEVIA® similares a aquellas de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que requieran hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACION - Pacientes con Insuficiencia Renal). Hipoglucemia en combinación con sulfonilurea o con insulina: En estudios clínicos con XELEVIA® como monoterapia o con XELEVIA® como parte de una terapia combinada con agentes que se conoce que causan hipoglucemia (por ej. metformina o un agonista PPARγ), las tasas de hipoglucemia informadas con XELEVIA® resultaron similares a las tasas en pacientes que recibían placebo. Como es típico con otros hipoglucemiantes utilizados en combinación con una sulfonilurea o con insulina, cuando XELEVIA® fue utilizado en combinación con una sulfonilurea o con insulina, medicaciones que se conoce que provocan hipoglucemia, la incidencia de hipoglucemia inducida por la sulfonilurea fue mayor a la de placebo (ver EFECTOS COLATERALES). Por tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de la misma (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION). El uso de XELEVIA® en combinación con insulina no ha sido estudiado adecuadamente. Reacciones de Hipersensibilidad: Ha habido reportes post-comercialización de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con XELEVIA®. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia ni establecer una relación causal con la droga. El comienzo de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros 3 meses posteriores al inicio del tratamiento con XELEVIA®, y algunos de los reportes después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, discontinuar XELEVIA®, evaluar la posibilidad de otras causas e instituir un tratamiento alternativo para la diabetes (ver CONTRAINDICACIONES y EFECTOS ADVERSOS, Experiencia Post-Marketing). Embarazo: Sitagliptina no fue teratogénico ni en ratas a dosis orales máximas de 250 mg/kg, ni en conejos a los cuales se les administró un máximo de 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos, sobre la base de la dosis diaria recomendada en adultos humanos de 100 mg/día). En ratas se observó un leve incremento en la incidencia de malformaciones en las costillas fetales (falta de costillas o costillas hipoplásicas y onduladas) a dosis orales de 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición en seres humanos, sobre la base de la dosis diaria recomendada en adultos de 100 mg/día). En la cría de ratas a las cuales se administraron dosis orales de 1.000 mg/kg/día se observaron leves disminuciones en los pesos corporales promedio de ambos sexos previo al destete, y en aumentos de peso posteriores al destete en machos. Sin embargo, los estudios de reproducción animal no siempre resultaron predictores de la respuesta en seres humanos. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce la seguridad de XELEVIA® en mujeres embarazadas. Tal como sucede con otros agentes hipoglucemiantes orales, el uso de XELEVIA® no se recomienda en el embarazo. Uso durante la lactancia: Sitagliptina es excretado en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si la Sitagliptina se secreta en la leche materna humana. Por lo tanto, XELEVIA® no debe ser utilizado por mujeres en período de lactancia. Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de XELEVIA® en pacientes pediátricos menores a 18 años no se ha establecido. Uso en pacientes en edad avanzada: En estudios clínicos, la seguridad y eficacia de XELEVIA® en personas añosas (≥ 65 años, n=409) resultaron comparables a las observadas en pacientes más jóvenes (< 65 años). No se requieren ajustes de la posología en base a la edad. Los pacientes de edad avanzada cuentan con una mayor probabilidad de presentar insuficiencia renal. Tal como sucede con los demás pacientes, se pueden exigir ajustes en la posología en presencia de insuficiencia renal significativa (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION, Pacientes con Insuficiencia Renal). Interacciones Medicamentosas: En los estudios de interacciones medicamentosas realizados, Sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina, y los anticonceptivos orales. Sobre la base de estos datos, Sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP3A4, 2C8, ni 2C9. Sobre la base de los datos in vitro, tampoco se prevé que Sitagliptina inhiba a CYP2D6, 1A2, 2C19 ni 2B6, ni induzca a la CYP3A4. La administración concomitante de dosis múltiples de metformina administrada dos veces al día con sitagliptina no alteró de manera significante la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2. Se han conducido análisis farmacocinéticos en pacientes con diabetes tipo 2. Las medicaciones concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina. Las medicaciones evaluadas fueron aquellas comúnmente administradas a los pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo agentes hipocolesterolémicos (por ej. estatinas, fibratos, ezetimibe), agentes antihipertensivos (por ej. clopidogrel), antihipertensivos (por ej. inhibidores de la ECA, bloqueantes de la angiotensina, bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos, bloqueantes cálcicos, hidroclorotiazida) analgésicos y anti-inflamatorios no esteroides (por ej. naproxeno, diclofenac, celecoxib), antidepresivos (por ej. bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (por ej. cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ej. omeprazol, lansoprozol) y medicaciones para la disfunción eréctil (por ej. sildenafil). Con la coadministración de Sitagliptina se registró un leve incremento en el área bajo la curva AUC, 11%) y en la concentración máxima promedio de la droga (Cmax, 18%) de digoxina. Tales incrementos no se consideraron con probabilidad de ser clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben ser controlados en forma apropiada. No se recomienda realizar ningún ajuste ni en la posología de la digoxina ni de XELEVIA®. El AUC y la Cmax de Sitagliptina se vieron incrementados aproximadamente 29% y 68%,respectivamente, en sujetos con la coadministración de una dosis oral única de 100 mg de XELEVIA® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un inhibidor potente de la p-glicoproteína. Los cambios observados en la farmacocinética de Sitagliptina no se consideran clínicamente significativos. Cuando se coadministra XELEVIA® con ciclosporina u otros inhibidores de la p-glicoproteína (por ejemplo, ketoconazol) no se recomienda realizar ningún ajuste en la posología de XELEVIA®. REACCIONES ADVERSAS: XELEVIA® resultó generalmente bien tolerado en estudios clínicos controlados tanto como monoterapia como en terapia de combinación, con una incidencia global de reacciones adversas similar a la informada con placebo. La discontinuación del tratamiento por reacciones adversas clínicas también resultó similar a la de placebo. En cuatro estudios controlados por placebo, tres de 24 semanas de duración y uno de 18 semanas de duración, se trató con 100 mg diarios de XELEVIA® a 1.082 pacientes y con placebo a 778 pacientes (dos de dichos estudios también incluyeron a 456 pacientes tratados con XELEVIA® a 200 mg diarios, dos veces la dosis diaria recomendada). No se informó de ninguna reacción adversa relacionada con la droga con una incidencia ≥ 1% en pacientes que recibieron XELEVIA® 100 mg. En un análisis de un pool predeterminado de datos de los estudios mencionados anteriormente, la incidencia general de experiencias adversas de hipoglucemia en pacientes tratados con XELEVIA® 100 mg fue similar a la de placebo (1,2% vs. 0,9%). Las experiencias adversas de hipoglucemia se basaron en todos los reportes de hipoglucemia; no se requirió una medición concomitante de glucosa. La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales seleccionadas en pacientes tratados con XELEVIA® o placebo fueron: dolor abdominal (XELEVIA® 2,3%; placebo, 2,1%), náuseas (1,4%; 0,6%), vómitos (0,8%; 0,9%) y diarrea (3,0%; 2,3%). En todos los estudios, la reacción adversa de hipoglucemia se basó en los reportes de hipoglucemia sintomática, la medición de glucemia en simultáneo no fue requerida. Adición de sitagliptina a una combinación con sulfonilurea: En un estudio de 24 semanas controlado con placebo, el tratamiento combinado de sitagliptina 100 mg /día y gli-mepirida o con glimepirida y metformina (XELEVIA®, n=222; placebo, n=219), la reacción adversa relacionada con la droga reportada en > 1% de los pacientes tratados con XELEVIA® y más común que en los pacientes tratados con placebo fue hipoglucemia (XELEVIA®: 9.5%; placebo: 0.9%). Adición de sitagliptina a una combinación con Metformina y un agonista PPARγ: En un estudio placebo control de XELEVIA® 100 mg en combinación con metformina y rosiglitazona (XELEVIA® n=170; placebo n=92) las reacciones adversas relacionadas con la droga reportadas a través del primer periodo de tiempo 18 semanas en > 1% de los pacientes tratados con XELEVIA® y más comunes que en los pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (XELEVIA® 2.4%, placebo 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1 %), náusea (1.2%, 1.1 %), hipoglucemia (1.2%, 0.0%) y vómitos (1.2%, 0.0%). Durante las 54 semanas, las reacciones adversas relacionadas con la droga reportadas en > 1% de los pacientes tratados con XELEVIA® y más comunes que en los pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (XELEVIA® 2.4%, placebo 0.0%), infección del tracto respiratorio alto (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1 %), tos (1.2%, 0.0%), infección dérmica fúngica (1.2%, 0.0 %), edema periférico (1.2%, 0.0%) y vómitos (1.2%, 0.0%). Combinación con Metformina desde el Inicio: En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo, el tratamiento combinado de sitagliptina 100 mg con metformina a 1000 ó 2000 mg por día (administradas como sitagliptina 50 mg/metformina 500 mg ó 1000 mg dos veces por día), las reacciones adversas relacionadas con la droga reportadas en > 1% de los pacientes tratados con sitagliptina más metformina (n=372) y más comunes que en los pacientes tratados solo con metformina (n=364) fueron: diarrea (sitagliptina más metformina: 3.5%; metformina: 3,3%), dispepsia (1.3%; 1.1%), flatulencia (1.3%; 0.5%); vómitos (1.1%; 0.3%) y cefaleas (1.3%; 1.1%). La incidencia de hipoglucemia fue de 1.1% en pacientes con la combinación de sitagliptina más metformina y de 0.5% en pacientes con metformina como monoterapia. Combinación con PPARγ desde el Inicio: En un estudio de 24 semanas controlado con placebo, el tratamiento combinado de sitagliptina 100 mg /día y pioglitazona a 30 mg por día, la única reacción adversa relacionada con la droga reportada en > 1% de los pacientes tratados con sitagliptina más pioglitazona (n=261) y más comunes que en los pacientes tratados con pioglitazona sola (n=259) fue descenso de la glucosa en sangre (asintomática) (XELEVIA® más pliogitazona: 1.1%; pioglitazona: 0.0%). La incidencia de hipoglucemia (sintomática) fue 0.4% en pacientes tratados con XELEVIA® y pioglitazona y 0.8% en pacientes tratados con pioglitazona. Adición de sitagliptina a una combinación con insulina: En un estudio de 24 semanas controlado con placebo, el tratamiento combinado de sitagliptina 100 mg con insulina (con o sin metformina), las reacciones adversas relacionadas con la droga reportadas en > 1% de los pacientes tratados con XELEVIA® (n=322) y más comunes que en los pacientes tratados solo con placebo (n=364) fueron: hipoglucemia (XELEVIA® 9.6%, placebo 5.3%), gripe (1.2%, 0.3%) y dolor de cabeza (1.2%, 0.0%). Pancreatitis: en un conjunto de análisis de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyeron datos de 10246 pacientes randomizados que recibieron sitagliptina 100 mg por día (n=5429) o su correspondiente control (activo o placebo) (n=4817), la incidencia de pancreatitis aguda fue 0.1 por 100 paciente-años en cada grupo (4 pacientes con evento en 4708 pacientes años para el grupo de sitagliptina y un evento en 3942 paciente-años para grupo control) (Ver precauciones, pancreatitis). No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en el ECG (incluyendo en el intervalo QTc) en pacientes tratados con XELEVIA®. Experiencia post-comercialización: Se han identificado las siguientes experiencias adversas adicionales durante el uso post-comercialización de XELEVIA®. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la droga. • Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES, Reacciones de Hipersensibilidad); pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica y necrosante (Ver precauciones, pancreatitis), empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (en algunos casos requiriendo diálisis) infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, constipación, vómito, dolor de cabeza. Hallazgos en las pruebas de laboratorio: La incidencia de experiencias adversas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con XELEVIA® 100 mg comparado con las de los pacientes tratadas con placebo. Se observó un leve incremento en los recuentos leucocitarios (aproximadamente de 200 glóbulos/microlitro de diferencia respecto a placebo; nivel basal de leucocitos aproximado de 6.600 glóbulos/microlitro) debido a un incremento en los neutrófilos. Tal observación se registró en la mayoría de los estudios, aunque no en todos. Tales cambios en los parámetros de laboratorio no se consideraron de relevancia clínica. PRESENTACIONES: XELEVIA® 25, 50 y 100 mg se presenta en envases contiendo 28 comprimidos recubiertos. CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: Conservar a temperatura por debajo de los 30°C. Mantener el envase cerrado, protegido de la luz y la humedad. Gador. Al Cuidado de la Vida. Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar. Importado por: Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc. Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul, Farmacéutico. Distribuido y comercializado por: GADOR S.A. Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 56.597. Fecha última revisión ANMAT: 17 Enero 2012, Disposición N° 0318. WPC-JAN-T-092010.

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

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

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

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

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

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

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

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

Para poder superar las metas Ud. requiere

75 Gador 1940-2015

SINLIP®

ROSUVASTATINA 5 - 10 - 20 mg

Potencia Hipolipemiante

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



NUEVA PRESENTACIÓN



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

pami 50% IOMA PAP Preserfar RECETARIO SOLIDARIO

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

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO
Compromiso Argentino

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

PAXON®

LOSARTAN

PAXON®D

LOSARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA



75 Gador 1940-2015

TAMBIÉN DISPONIBLE POR



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

PAXON®

LOSARTAN 50mg

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

PAXON®D

LOSARTAN 50mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

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

PAXON®100

LOSARTAN 100mg

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

pami 80% | pap | IOMA | Recetario Solidario

PAXON®D 100/12,5

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

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

PAXON®D 100/25

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25mg

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

pami 60% | pap | Recetario Solidario

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

GADOR EN CARDIOMETABOLISMO
Compromiso Argentino

GADOR EN CARDIOLOGÍA

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