

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Infarto agudo del miocardio en una paciente diabética

Editor: Dr. Ricardo Gazitúa Harmsen
Profesor Auxiliar de Medicina
Departamento de Medicina Interna

Participantes: Dr. Ramón Corbalán Herreros
Profesor Adjunto de Medicina
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares

Dr. Manuel José Irrazábal Llona
Profesor Adjunto de Cirugía
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares

Dr. Alberto Maiz Gurruchaga
Profesor Adjunto de Medicina
Departamento de Endocrinología,
Metabolismo y Nutrición

Dr. Helmar Rosenberg Gómez
Profesor Titular de Anatomía Patológica
Departamento de Anatomía Patológica

Dr. Gonzalo Sanhueza Mirat
Becario Departamento de
Enfermedades Cardiovasculares

Paciente de 59 años, de sexo femenino, con diabetes mellitus tipo II de 15 años de evolución, tratada con insulina e hipoglicemiantes orales. Seis meses antes de ingresar presentó tos seca persistente que se interpretó como de naturaleza gripal. Posteriormente se agregó disnea de esfuerzos, disnea paroxística nocturna, ortopnea y edema de extremidades inferiores. Fue vista por cardiólogo y comenzó a ser tratada con diuréticos, digital y bloqueadores de la enzima convertidora. Por persistir con su capacidad funcional limitada, fue ingresada al hospital.

Entre sus antecedentes destacaba, además de su diabetes mellitus, haber tenido una histerectomía, safenectomía y hemorroidectomía. No habría sido hipertensa. El padre había fallecido de un infarto al co-

razón, y uno de sus hermanos, de muerte súbita. Tuvo 10 hijos. No fue fumadora ni tomaba bebidas alcohólicas.

Al examen físico destacaba un pulso regular, de 70 l.p.m., PA 120/70 mmHg, temperatura axilar 36° C, peso 58 Kg, talla 1,64 m. Estaba consciente, activa, sin ingurgitación yugular, sin soplos carotídeos. Tiroides no se logró palpar. Corazón: ritmo regular, soplo sistólico de eyección grado III/IV en la base, no se apreció crecimiento de cavidades. Pulmones con murmullo pulmonar conservado, sin ruidos agregados. Abdomen depresible, sin visceromegalia. Extremidades inferiores sin edema.

Entre sus exámenes destacaba: hemograma normal, sedimentación 43 mm a la hora, glicemia 300 mg/dl, BUN 28 mg/dl, creatinemia 1,21 mg/dl, sodio plasmático 137 mEq/L, potasio plasmático 4,92 mEq/L,

protrombina 100%, digoxinemia 1,15 µg/ml. En el perfil bioquímico destacaba una uricemia de 7,2 mg/dl, colesterol total 374 mg/dl, colesterol HDL 24 mg/dl, triglicéridos 901 mg/dl, test de quilomicrones (-), índice colesterol total/ HDL 15,5. Orina con 3 picocitos por campo, bacterias (+ + +) y glucosuria > 300 mg/dl. Electrocardiograma con mala progresión de la onda R en precordiales y alteraciones inespecíficas de la repolarización en pared lateral. La radiografía de tórax mostró el corazón y la circulación pulmonar normales.

El ecocardiograma con Doppler mostró una insuficiencia mitral leve, dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo más que moderada (fracción de acortamiento 21%) y una insuficiencia tricuspídea leve. Una ventriculografía mostró una importante hipokinesia de la punta del corazón. La fracción de eyección era sólo de 25%. La coronariografía revelaba una estenosis crítica (95%) en la porción proximal de la arteria descendente anterior. La arteria circunfleja también mostraba obstrucción de una rama lateral alta y otras lesiones de menos importancia a distal. La coronaria derecha se encontró en buenas condiciones.

La paciente se trató con inhibidores de la enzima convertidora, digital, diuréticos y amiodarona. Por persistir con tos, se cambió el inhibidor de la enzima convertidora a una combinación de hidralazina con isosorbide. La diabetes se controló con insulina. Se usó cotrimoxazol en relación al sedimento de orina alterado.

A los siete días del ingreso se efectuó cirugía coronaria de revascularización con una anastomosis de arteria mamaria interna a la descendente anterior y un puente aorto-coronario a la circunfleja. En la operación se observaron las cicatrices de infartos transmurales de cara anteroapical y lateral.

Poco tiempo después de haber llegado a la sala de recuperación, se comenzó a deteriorar su estado hemodinámico, se ensanchó el complejo QRS, no respondiendo al tratamiento farmacológico. Volvió a pabellón, llegando en paro cardiorrespiratorio. Se efectuaron maniobras de resucitación y se reabrió la esternotomía. Se apreció un extenso infarto anteroapical reciente. La paciente se recuperó parcialmente y salió de pabellón con la ayuda de un balón de contra-pulsación aórtica. Su condición hemodinámica se fue deteriorando rápidamente hasta fallecer poco tiempo después.

Dr. Alberto Maiz. Podemos señalar que la historia de esta paciente es muy demostrativa de la evolución clínica de una cardiopatía coronaria aterosclerótica en una mujer diabética.

En primer término, se trataba de una mujer de 59 años con una diabetes mellitus tipo II de 15 años de evolución conocida, aunque es posible que ella fuera mayor, si consideramos que tuvo un hijo con macrosomía en su último embarazo treinta años antes. Es frecuente que sea difícil precisar la fecha de inicio de una DMNID por su sintomatología insidiosa. Tenemos el antecedente de un mal control metabólico con hipoglicemiantes orales, que obligó a iniciar tratamiento con insulina. Es posible que haya desarrollado un fracaso secundario a hipoglicemiantes orales, hecho que tiene una incidencia anual del 5% en DMNID.

El control metabólico a su ingreso, a pesar de doble dosis de insulina Monotard y Actrapid, era definitivamente inadecuado, al observarse glicemias de 300 mg/dl y hemoglobina glicosilada de 15,9%. En relación a las complicaciones crónicas que se presentan en diabéticos, la paciente relató tener un examen oftalmoscópico normal, presentó una buena función renal con creatinemia normal, un clearance de 57 ml/min y una leve microalbuminuria de sólo 27,6 µg/min. Eso sí, tenía síntomas disestésicos sugerentes de una polineuropatía crónica sensitiva de extremidades inferiores.

La complicación más grave, y que en definitiva fue la causa de su muerte, fue su enfermedad cardíaca. Al respecto, hay varios hechos interesantes de comentar. En primer término, el compromiso cardíaco se demostró clínicamente como una insuficiencia cardíaca, con ausencia de angina, a pesar del evidente daño coronario demostrado en la coronariografía. Este es un hecho conocido en los diabéticos de larga evolución y hace sospechar fuertemente la presencia de una neuropatía autonómica, que aumenta los riesgos de muerte súbita y los de la cirugía, al estar disminuidos los reflejos cardiovasculares normales.

Por la historia clínica y los hallazgos de laboratorio, la cardiopatía de esta paciente está demostrando un compromiso mixto de las arterias

coronarias y una miocardiopatía. La aterosclerosis coronaria era grave, con compromiso de múltiples vasos, y en su patogenia seguramente han influido la diabetes y una dislipidemia importante. Debe recordarse que la cardiopatía isquémica es dos veces más frecuente en los hombres diabéticos y cuatro veces mayor en las mujeres diabéticas, al compararlos a población no diabética. Incluso, la protección al daño vascular de la mujer en edad fértil se pierde en las diabéticas. La mayor frecuencia de daño aterosclerótico es explicable por alteraciones a múltiples niveles: en la pared arterial, en factores de coagulación (fibrinógeno y otros), en la función plaquetaria (aumento de agregación y producción de tromboxano, betatromboglobulina y factor 4) y en las lipoproteínas circulantes. La glicosilación no enzimática de las LDL reduce su afinidad a receptores celulares y aumenta el catabolismo de las HDL.

Como un factor de riesgo relevante, esta paciente además tenía una dislipidemia grave, cuya evolución no conocemos. Sin embargo, por su intensidad con niveles de colesterol total de 374 mg/dl, con colesterol de HDL muy bajo (24 mg/dl) y una relación entre ambos de 15,5, asociados a una hipertrigliceridemia de 901 mg/dl y con los antecedentes familiares de un infarto al miocardio en su padre y muerte súbita de un hermano, hace sospechar fuertemente que esta dislipidemia era primaria y seguramente agravada por el descontrol de la diabetes.

Además de lo anterior, la paciente tenía un daño miocárdico importante. Esto se sospechó clínicamente y se evidenció con el ecocardiograma y el estudio hemodinámico, que demostraron disfunción y dilatación de ventrículo izquierdo con una reducida fracción de eyección y una disfunción de la pared diafragmática, a pesar de que la angiografía no demostró daño relevante de la coronaria derecha. Podemos entonces postular que esta paciente presentaba una miocardiopatía diabética, que se caracteriza histopatológicamente por el compromiso de pequeños vasos, con aumento de colágeno, depósito de material PAS positivo perivascular y en las miofibrillas, fibrosis intersticial y múltiples infartos pequeños no transmurales. Aunque este daño miocárdico se asocia al daño microangiopático de otros órganos (retina, riñón), que en esta paciente no eran clínicamente aparentes, su demostración nos parece clara.

Este factor de gran trascendencia pronóstica, junto con la limitación de no disponer de venas safenas, hicieron dudar seriamente su indicación de cirugía de revascularización miocárdica. En este sentido le he solicitado al Dr. Manuel José Irrazábal, quien operó a esta paciente, que nos comente su indicación quirúrgica y qué pronóstico se podría suponer con el compromiso arterial que presentaba. Además, le he pedido que nos comente por qué piensa él que la paciente hizo una falla de bomba que la condujo a la muerte.

Dr. Manuel José Irrazábal. La indicación operatoria de revascularización miocárdica es particularmente fuerte en pacientes que tienen isquemia sintomática, difícilmente manejable con tratamiento médico y más aún en aquellos pacientes en los cuales ya existe un deterioro previo de la función ventricular. Múltiples estudios muestran que la evolución de estos pacientes, tratados médicamente, es sumamente desfavorable en el corto plazo, y que este pronóstico puede ser modificado favorablemente por una cirugía de revascularización miocárdica, que si bien en este contexto de mala función ventricular tiene más riesgos, ofrece a la larga mucho mejores expectativas de supervivencia. En este sentido, la paciente tenía una indicación operatoria muy clara, pero sabíamos que su riesgo operatorio era importante.

Durante la operación se efectuaron las anastomosis ya mencionadas y además hicimos una biopsia del miocardio, que finalmente mostró una discreta fibrosis. Existía una discrepancia angiográfica entre una coronaria derecha aparentemente normal y una marcada disfunción de la cara diafragmática, difícil de explicar en estas condiciones. La operación misma fue normal y la paciente fue trasladada a la sala de recuperación en buenas condiciones; sin embargo, al poco rato presenta un rápido y progresivo compromiso hemodinámico con hipotensión grave, acompañado de manifestaciones electrocardiográficas muy sugerentes de infarto. Incluso, llega al paro cardíaco antes de poder ponerle un balón intraaórtico. En estas condiciones es llevada, en me-

dio de maniobras de resucitación, al pabellón. En este contexto se debe pensar normalmente que hay una falla en la revascularización recientemente efectuada, habitualmente por trombosis de algunos de los puentes, ya sea por algún error técnico en la operación de tipo angulación o estenosis por algún punto.

Al abrir el esternón en medio de las maniobras de resucitación, identificamos un infarto miocárdico reciente en evolución, de localización

anteroapical y muy extenso. Fue necesario reparar la anastomosis mamaria a la descendente anterior, que fue dañada por las maniobras de resucitación, lo que se efectuó exitosamente. Sin embargo, la paciente fue incapaz de generar un gasto cardíaco suficiente, a pesar del masivo apoyo farmacológico y del balón intraaórtico, falleciendo de insuficiencia cardíaca. No queda claro hasta esta etapa por qué desarrolló este infarto perioperatorio tan precoz.

DIAGNOSTICOS CLINICOS

Dr. Alberto Maiz. Se presenta a la paciente con los siguientes diagnósticos:

1. Diabetes mellitus tipo II, insulina requirente.
2. Polineuropatía crónica.
3. Dislipidemia primaria.

RESULTADO DE LA AUTOPSIA

Dr. Helmar Rosenberg. La autopsia se efectuó 9 horas después del fallecimiento y 24 horas después de la operación. La familia permitió efectuar solamente el examen de corazón, pulmones y riñones. Los hallazgos patológicos fueron consistentes con alteraciones secundarias a su diabetes mellitus.

En riñones se encontró una glomeruloesclerosis difusa y nodular de Kimmelstiel-Wilson, con compromiso de aproximadamente el 30% de

4. Ateroesclerosis coronaria con compromiso grave de la arteria descendente anterior y circunfleja.
5. Miocardiopatía diabética. Infartos múltiples.
6. Revascularización con injerto mamario a la arteria descendente anterior y puente safeno a rama posterolateral de arteria circunfleja.
7. Shock por falla de bomba en postoperatorio inmediato.

los glomerulos (Figura 1), y signos de nefroesclerosis. Se encontraron, además, signos de pielonefritis crónica activa bilateral y una glomerulopatía por depósitos de IgA, forma I. En microscopía electrónica se encontró engrosamiento homogéneo y continuo de la membrana basal y depósitos densos en la matriz mesangial (Figura 2).

Figura 1. Glomérulo con lesión nodular lobulillar distal, correspondiente a glomeruloesclerosis de Kimmelstiel - Wilson. Hematoxilina- eosina x 500.

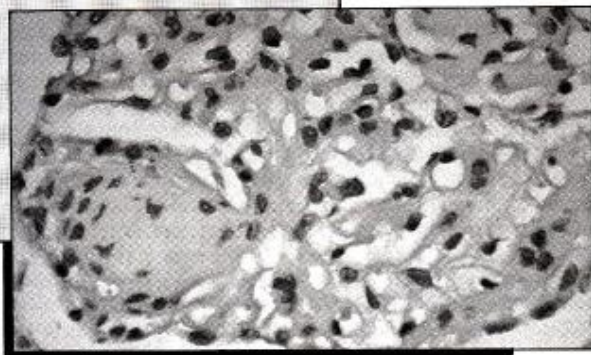
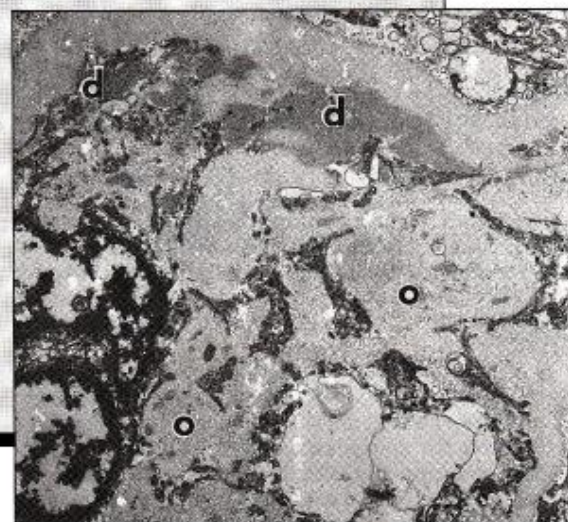


Figura 2. Microscopía electrónica de zona mesangial glomerular (x 5.000). Se observa depósito denso en la matriz mesangial (d), que corresponde probablemente a depósito de IgA. Otras zonas de la matriz mesangial están aumentadas, granulares, poco densas al rayo de electrones (o), compatible de corresponder a glomeruloesclerosis diabética.



En el corazón existía una arteriosclerosis coronaria acentuada, con oclusión de la arteria circunfleja, estenosis de la descendente anterior y de la coronaria derecha. Además se encontraron cicatrices miocárdicas intramurales de ventrículo izquierdo, predominantemente de cara posterior. También existían microinfartos recientes en evolución. Lo que más destaca es un extenso infarto reciente (de 24 a 48 horas de evolución) subendocárdico de ventrículo izquierdo, con compromiso

de pared anterior y tabique (Figuras 3 y 4). Los puentes de reperfusión coronaria efectuados por los cirujanos estaban en buenas condiciones. En pulmones había algo de hiperemia, y membranas hialinas.

El hallazgo del infarto agudo del miocardio, con 24 a 48 horas de evolución, permite plantear que la paciente se operó estando cursando con él.

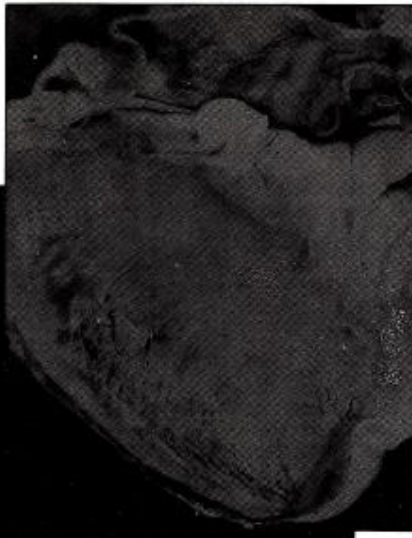
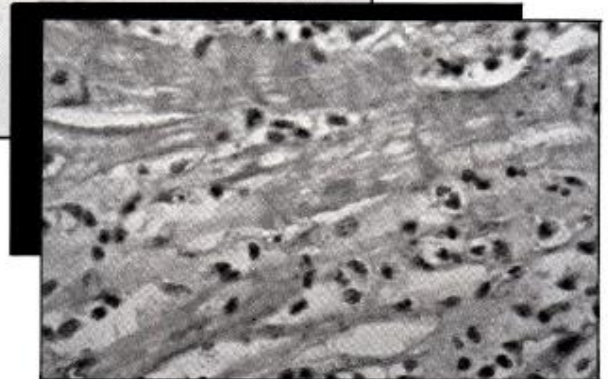


Figura 3. Corazón: infarto subendocárdico extenso de ventrículo izquierdo (zonas más negras).

Figura 4. Zona del infarto al miocardio reciente (aproximadamente 24 a 48 horas). Se distinguen células miocárdicas necróticas, infiltrado polimorfonuclear y edema intersticial. Hematoxilina-eosina x 500.



COMENTARIO POSTNECROPSIA

Dr. Ramón Corbalán. Es sabido que la diabetes mellitus es un factor de riesgo de enfermedad coronaria, siendo la cardiopatía isquémica cuatro veces mayor en las mujeres diabéticas que en las no diabéticas.

El mecanismo por el cual la enfermedad coronaria es más agresiva en los diabéticos parece ser multifactorial, y se relaciona con disfunción de las plaquetas, mayor asociación con otros factores de riesgo, como hipertensión arterial, obesidad y anomalías en los lípidos sanguíneos, especialmente disminución de colesterol HDL e hipertrigliceridemia.

Por otra parte, se sabe que el tipo de diabetes es de fundamental importancia en la magnitud de la enfermedad coronaria. Es así como la diabetes insulino-requiere es más agresiva, en lo que a enfermedad coronaria se refiere, que aquella que requiere sólo régimen para su control. Incluso, es de menor importancia el tiempo de evolución de la diabetes, si ésta ha tenido un buen control metabólico.

En este caso se trataba de una paciente con diabetes de a lo menos 15 años de evolución, insulino-requiere, con mal control metabólico y factores de riesgo coronario asociados, lo que favorece la enfermedad coronaria tanto de los vasos coronarios principales como también de la microcirculación. Este daño difuso de pequeños vasos va produciendo, a la larga, pequeños focos necróticos con aumento del tejido colágeno y fibrosis intersticial, lo que favorece la aparición de insuficiencia cardíaca.

En nuestra población de diabéticos con infarto agudo del miocardio estudiados, encontramos una significativa mayor incidencia de insuficiencia cardíaca con infartos de menor tamaño, posiblemente secundarios a este daño difuso que mencionaba. Asimismo, la mortalidad cardiogénica fue significativamente mayor tanto en el período intrahospitalario como alejado.

Elo está en estrecha relación con lo encontrado en esta paciente, en que existían focos necróticos múltiples en el miocardio, además de

un infarto extenso subendocárdico en evolución, todo lo cual determinó su pronóstico y finalmente su fallecimiento. Debemos recordar también que es frecuente que los pacientes diabéticos presenten infartos sin dolor, debido a la neuropatía autonómica diabética: esto ocurre en por lo menos 15% de ellos. Por otra parte, de todos los infartos sin dolor, un 60% ocurre en diabéticos. En esta paciente se dio justamente esta situación, un infarto sin angina, en la etapa preoperatoria, que se manifestó principalmente por insuficiencia cardíaca.

Cabe destacar que el electrocardiograma es de poca utilidad en los pacientes diabéticos, ya que no siempre muestran el episodio coronario agudo, como ocurrió en esta paciente, y siempre debe primar el cuadro clínico por sobre cualquier examen de laboratorio.

Otro hecho interesante de comentar es que, en general, la cirugía de revascularización miocárdica tiene muy buenos resultados, con un riesgo operatorio no mayor del 2% en los casos con angina como síntoma principal, el que sube sobre 5% cuando los pacientes tienen mala función ventricular secundaria a isquemia.

Los resultados son menos favorables cuando se trata de pacientes con mala función ventricular que no presentan angina, como sucedió en nuestra paciente, en que el factor reversible era poco significativo. En estos casos la mortalidad operatoria es más alta y el pronóstico alejado no se logra modificar, por cuanto éste está dado por la insuficiencia cardíaca y no por angina.

En resumen, vemos que esta paciente presentaba una insuficiencia cardíaca progresiva, secundaria a una enfermedad coronaria difusa y que era una mala candidata a cirugía de revascularización miocárdica por las razones antes mencionadas.

Principales diagnósticos finales:

1. Diabetes mellitus del adulto
2. Cardiopatía isquémica
3. Infarto agudo del miocardio

Hemos recibido una carta del Director Médico de Warner Lambert/Parke Davis, que en su parte principal dice lo siguiente:

Estimado señor Director:

En la página 9 del Volumen 20 (2), 1991 aparece una monografía del Dr. Alberto Maiz, titulada "Manejo farmacológico de las hiperlipidemias", en la cual se indica la asociación de lovastatina con derivados del ácido fibrótico (Tabla 1 y en el párrafo final "Combinación de drogas"). Dentro del grupo de los derivados del ácido fibrótico se encuentra el gemfibrozilo, que, con el nombre comercial de Lopid, comercializa esta empresa.

Tanto Merck, Sharp & Dome como Warner Lambert, empresas originadoras de lovastatina y gemfibrozilo, respectivamente, destacan en las informaciones para prescribir originales, aprobadas por la FDA, que el uso de ambas drogas en forma concomitante encierra el peligro de causar rhabdomiolisis y que la insuficiencia renal aguda causada por la rhabdomiolisis se ve con más frecuencia con la combinación de

lovastatina con gemfibrozilo. Más aún, en la información para prescribir de Mevacor se hace presente que se ha visto rhabdomiolisis fulminante después del inicio de la terapia combinada de ambas drogas, incluso antes de tres semanas.

En el número de dicho Boletín en que aparece esta anomalía viene un inserto de la información para prescripción de Mevacor editado por Laboratorios Saval S.A. en que aparece este problema mencionado, aunque desgraciadamente en forma incompleta, en el capítulo de Precauciones, bajo el título de Efectos Musculares.

Dada la importancia de este potencial peligro que encierra el uso de la combinación de Mevacor con Lopid y de que este uso aparece como una indicación en una publicación de amplia difusión entre los médicos y estudiantes de Medicina, me permito solicitarle que se haga una aclaración en el próximo número del Boletín sobre este problema, a fin de evitar efectos iatrogénicos en los enfermos que pueden revestir suma gravedad, incluso la muerte.

Dr. Jorge del Río
Director Médico

WARNER LAMBERT/PARKE DAVIS

Respuesta

Señor Director:

Debo agradecer la carta del Dr. Jorge del Río, Director Médico de Warner Lambert/Parke Davis, en que hace referencia al riesgo que significa el uso combinado de lovastatina y gemfibrozilo en el tratamiento de pacientes con dislipidemia. Su preocupación me parece valde y me permite aclarar algunos hechos.

La terapia combinada de lovastatina y gemfibrozilo ha sido usada en el tratamiento de la hipertrigliceridemia de diabéticos no insulino-dependientes (1), de la hiperlipidemia familiar combinada (2) y de las hiperlipidemias mixtas (3). En estos tres estudios prospectivos y aleatorios se comparó el efecto de gemfibrozilo o de lovastatina como monoterapia, con los resultados del uso combinado de gemfibrozilo (1,2 g/día) y lovastatina (40 a 80 mg/día).

En el tratamiento de la hipertrigliceridemia en diabéticos se demostró que el gemfibrozilo redujo significativamente los niveles de triglicéridos y del Col-VLDL, aumentando el Col-HDL, pero también se elevó el Col-LDL en un 42%. En el uso combinado con lovastatina se obtuvieron mayores reducciones de triglicéridos y Col-VLDL y una disminución del Col-LDL y de la apo B-LDL, concluyendo que cuando la hipertrigliceridemia es marcada (> 500 mg/dl) puede ser necesaria y recomendable una terapia combinada.

En el caso de la hiperlipidemia familiar combinada también se demostró que el gemfibrozilo no modifica el Col-LDL (fenotipo IIb) o lo aumenta (fenotipo IV), mientras la terapia combinada con lovastatina logra reducciones significativas del Col-LDL y de la apo B-LDL.

Cuando se usó lovastatina (80 mg) en pacientes con hiperlipidemias mixtas, se observó una significativa disminución del Col-total y triglicéridos, del Col-VLDL y apo B, sin modificaciones de Col-HDL y apo A1. Al combinarla con gemfibrozilo, hubo una mayor reducción del Col-VLDL y aumento del Col-HDL. Los autores concluyen que la combinación es más eficaz en el tratamiento de estos pacientes.

En estos tres estudios se evaluaron efectos adversos de la terapia combinada, no encontrándose elementos sugerentes de miopatías o rhabdomiolisis. Sin embargo, ellos se realizaron en números pequeños de pacientes (< 20 casos) y por periodos cortos (cuatro a ocho semanas).

Por otra parte, como bien señala el Dr. Del Río, la FDA ha desaconsejado el uso de la combinación de lovastatina y gemfibrozilo. Esto se basa en una comunicación de Tobert (4) y en otra de Pierce (5). Tobert señala que el riesgo de miopatía con el uso de lovastatina

sola es de 0,2%, cifra que se eleva a 5% cuando se asocia a gemfibrozilo y a 30% cuando el paciente está recibiendo inmunosupresión con ciclosporina. Pierce *et al.* comunican doce casos documentados por la FDA que presentaron grave miopatía o rhabdomiolisis en terapias combinadas de gemfibrozilo y lovastatina, de los cuales cinco desarrollaron insuficiencia renal aguda. Tanto el alza de creatinfosfoquinasa, como la precocidad en que puede presentarse el efecto adverso a dosis variables, sugieren una interacción entre ambas drogas. Sin embargo, es necesario hacer notar que tres de los pacientes comunicados tenían un daño renal preexistente y en cinco de los nueve restantes no se señaló su función renal basal.

Podemos también agregar que se ha observado miopatía en pacientes con lovastatina que reciben ácido nicotínico o eritromicina. Por otra parte, se aconseja la suspensión del fármaco en pacientes con riesgo de presentar daño muscular: infecciones graves, cirugía mayor, trauma y trastornos metabólicos, endocrinos o hidroelectrolíticos importantes, así como convulsiones no controladas.

En conclusión, si bien es cierto que la terapia combinada de fibratos y lovastatina ha sido señalada como muy eficaz en mejorar las dislipidemias, específicamente cuando hay hipertrigliceridemia, su indicación debe ser muy cautelosa. Por lo pronto, está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o un daño hepático y en aquellos que reciben ciclosporina. Si se indica, debe advertirse al paciente de los síntomas sugerentes de miopatía (dolor muscular, orinas oscuras) y controlar periódicamente la función renal y los niveles de transaminasas y de creatinfosfoquinasa.

1. Garg A, Grundy SM. Gemfibrozil alone and in combination with lovastatin for treatment of hipertrigliceridemia in NIDDM. *Diabetes* 1989; 38:364-372.
2. East C *et al.* Combination drug therapy for familial combined hyperlipidemia. *Ann Intern Med*, 1988; 109:25-32.
3. Vega GL, Grundy SM. Management of primary mixed hyperlipidemia with lovastatin. *Arch Intern Med*, 1990; 150:1313-1319.
4. Tobert JA. Reply (letter). *N Engl J Med*, 1988; 318-348.
5. Pierce *et al.* Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA*, 1990; 264:71-75.

Dr. Alberto Maiz G.