

JOURNAL *of* the College of Physicians Surgeons of Puerto Rico

REVISTA DEL COLEGIO DE MÉDICOS CIRUJANOS DE PUERTO RICO

CONTENIDO

ARTÍCULOS DE REPASO

Integrating New Heart Failure Therapies into Old Treatment Algorithms: The PARADIGM-SCHIFT Effect 6
Juan R. Vilaró, MD

Alerta sobre el Reglamento 8766 (2016) que Legaliza la Cannabis Cruda como Medicamento 16
Arnaldo Cruz Igarúa, MD

ARTÍCULOS ORIGINALES

El Impacto de Proyectos Educativos Sobre Higiene de Manos para Profesionales de la Salud 21
Yamira Oquedo Ocasio, MD

Clinical Trends and Diagnostic Interdisciplinary Approaches in Hispanics with Infective Endocarditis 24
Frántonio Mercado-Cabrera, MD

BRIEF COMMUNICATIONS

New York City Outbreak of Legionnaire's Disease 29
Wilfredo J. Cruz Pérez, MD

Menopausia Prematura 32
Rubén L. Mercado Vargas, MD, FACOG, NCMP

Comentando sobre Artículos de Interés 34
Edwardo Ramos Cortés, MD

Un Sistema de Salud sin conflictos Ético-morales 35
Enrique Vázquez Quintana, MD

LETTER TO THE EDITOR

On the Article, An Epstein Barr Not So Temporal After All 38
Mario A. Loyola, MD



ESFORZÁNDONOS PARA VENCER EL CÁNCER. JUNTOS.



En AbbVie, creamos vínculos con oncólogos, pacientes, pagadores, grupos de apoyo, autoridades de salud y otras compañías farmacéuticas, porque sabemos que adelantar el conocimiento científico sobre esta enfermedad tan impactante no es algo que una persona, ni una compañía, pueden hacer por sí solas.

Juntos podemos llevar a cabo investigaciones que amplíen nuestro conocimiento de la enfermedad y sus mecanismos, para desarrollar moléculas nuevas que impacten significativamente el tratamiento del cáncer.

CONOZCA MÁS ACERCA DE LOS VÍNCULOS QUE ESTAMOS
CREANDO EN WWW.ABBVIE.COM

PERSONAS.
PASIÓN.
POSIBILIDADES.

abbvie

CONTENIDO

Abril - Junio 2017

ARTÍCULOS DE REPASO

Integrating New Heart Failure Therapies into Old Treatment Algorithms:

The PARADIGM-SHIFT Effect 6

Juan R. Vilaró, MD; Héctor Banchs, MD;
Juan M. Aranda, Jr., MD

Alerta sobre el Reglamento 8766 (2016) que Legaliza la Cannabis Cruda como Medicamento..... 16

Arnaldo Cruz Igarúa, MD

ARTÍCULOS ORIGINALES

El Impacto de Proyectos Educativos Sobre Higiene de Manos para Profesionales de la Salud 21

Yiamira Oquedo Ocasio MD; Inés García-García, MD;
Cleofa Santana-Pérez, RN, MSN;
Lourdes García-Fragoso, MD

Clinical Trends and Diagnostic Interdisciplinary Approaches in Hispanics with Infective Endocarditis..... 24

Frántonio Mercado-Cabrera, MD; Yearim Gutiérrez, MD;
Juan M. Aranda, MD, FACC

BRIEF COMMUNICATIONS

New York City Outbreak of Legionnaire's Disease 29

Wilfredo J. Cruz Pérez, MD; Francisco J. Díaz Lozada, MD, FACP; Jorge Bertrán Pasarell, MD;
Reihaneh Derafsh, MD

Menopausia Prematura 32

Rubén L. Mercado Vargas, MD, FACOG, NCMP

Comentando sobre Artículos de Interés..... 34

Edwardo Ramos Cortés, MD

Un Sistema de Salud sin conflictos Ético-morales 35

Enrique Vázquez Quintana, MD
Ex -Secretario de Salud de Puerto Rico

LETTER TO THE EDITOR

On the Article, An Epstein Barr Not So Temporal After All 38

Mario A. Loyola, MD

Instructions for the Authors..... 39





El *JOURNAL of the College of Physicians Surgeons of Puerto Rico / Revista del Colegio de Médicos Cirujanos de Puerto Rico*, antes conocida como El Bisturí es la revista oficial del Colegio de Médicos Cirujanos de Puerto Rico. Prohibida su reproducción total o parcial sin previa autorización escrita del Colegio de Médicos Cirujanos de Puerto Rico. Nos reservamos el derecho de publicar y editar los artículos recibidos. La veracidad de la información sometida es responsabilidad de sus autores y en ningún momento nos hacemos responsables por lo expresado en los artículos o anuncios publicados, ni de las fotos suministradas para los mismos. No somos responsables de las ofertas en los anuncios, siendo responsabilidad exclusiva de los anunciantes. "JOURNAL of the College of Physicians Surgeons of Puerto Rico" es meramente informativo y en ningún momento su información debe ser utilizada para fines diagnósticos ni terapéuticos.

ISSN 2169-9577 (print)

ISSN 2169-9593 (online)

Todos los derechos reservados. 2012

Puede dirigir sus colaboraciones
o comentarios a:

**JOURNAL of the College of Physicians
Surgeons of Puerto Rico / Revista del
Colegio de Médicos Cirujanos de Puerto Rico**
PO BOX 70169 San Juan, PR 00936

O a los correos electrónicos:
juntaeditoracmcpr@gmail.com
equiles@colegiomedicopr.org

ANUNCIOS

T 787-630-5740 / F 787-281-7669
www.colegiomedicopr.org

Publicación producida en Puerto Rico
Circulación de 12,000 ejemplares distribuidos
y electrónicamente en la página cibernética del
CMCPR, a médicos colegiados, residentes de
programas acreditados, y estudiantes de
medicina.

Diagramación y montaje
Ruthy Hernández

JUNTA DE GOBIERNO 2016-2018

Dr. Víctor Ramos Otero

Presidente

Dr. Carlos Díaz Vélez

Vicepresidente

Dr. Luis Ángel Valle

Secretario General

Dr. Luis A. Vélez Quiñones

Tesorero

Dr. Roberto Pérez Nieves

Presidente, Senado Médico

Dr. Víctor Medina Cruz

Presidente, Educación Médica Continua

Dr. Domingo Cáceres Ortiz

Presidente, Fundación Médica

Dr. Luis Landestoy Zapata

Presidente, Fideicomiso de Ayuda al Colegiado y Familiares

Dr. Renier Méndez de Guzmán

*Presidente, Instituto de Investigación Clínica y Desarrollo
Tecnológico*

Dr. Hiram Luigi Sánchez

Presidente, Distrito de Aguadilla

Dr. Geraldo González González

Presidente, Distrito de Arecibo

Dr. Ismael Mercado Oliveras

Presidente, Distrito de Bayamón

Dr. Héctor Martínez Torres

Presidente, Distrito de Caguas

Dr. Miguel Hernández Gutiérrez

Presidente, Distrito de Carolina

Dr. Ramón Paoli Bruno

Presidente, Distrito de Humacao

Dr. Luis A. Flores Torres

Presidente, Distrito de Mayagüez

Dr. Edwin Negrón Vera

Presidente, Distrito de Ponce

Dr. Miguel Echenique Gaztambide

Presidente, Distrito de San Juan

ASESORES DE LA JUNTA DE GOBIERNO

Lcdo. Carlos Cardona

Asesor Legal

Lcdo. Francisco Domenech

Asesor Legal

Sr. Eduardo Collazo

Asesor en Prensa y Comunicaciones

JUNTA EDITORA 2016-2018

Ivonne Z. Jiménez Velázquez, MD, FACP - *Presidenta*

Edna Serrano Oyola, MD

Juan Aranda Ramírez, MD

Luis Parés Martínez, MD

Carmen López Acevedo, MD

Melba Feliciano Emanuelli, MD

Eduardo Rodríguez Vázquez, MD - *Asesor*

Luis Ángel Valle, MD - *Secretario CMCP*

Víctor Medina Cruz, MD - *Presidente Educación Médica Continua*

Renier Méndez de Guzmán, MD - *Presidente, Instituto de Investigación Clínica y Desarrollo Tecnológico*

Emily Quiles, MA - *Asistente Administrativa*

REVISORES DE EL JOURNAL OF THE COLLEGE OF PHYSICIANS SURGEONS OF PUERTO RICO

Dra. Ivonne Z. Jiménez Velázquez

Dra. Edna Serrano Oyola

Dr. Juan Aranda Ramírez

Dra. Carmen López Acevedo

Dr. Eduardo Rodríguez Vázquez

Dra. Eileen Pacheco

Dr. Héctor Gorbea

Dra. Josefina Romaguera Agrait

Dr. Juan J. Nieves

Dra. Margarita Ramírez Vick

Dra. Melba Feliciano Emanuelli

Dra. Sandra Fábregas Troche

Dra. Wendy G. Matos Negrón

Dr. Eduardo Mariel Pastor



AbbVie Initiates Phase 2 Clinical Trial Programs for ABBV-8E12, an Investigational Anti-Tau Antibody, in Early Alzheimer's Disease and Progressive Supranuclear Palsy

Jan 25, 2017

- Initiation of Phase 2 clinical trial programs in early Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy (PSP) is part of ongoing commitment to investigate ABBV-8E12 and tau-focused approaches to delay disease progression
- ABBV-8E12 granted Fast Track Designation from the U.S. Food and Drug Administration for PSP
- Orphan Drug Designations received from the U.S. Food and Drug Administration and European Medicines Agency for ABBV-8E12 in PSP

NORTH CHICAGO, Ill., Jan. 25, 2017 /PRNewswire/ -- AbbVie (NYSE: ABBV), a global biopharmaceutical company, announced the start of two Phase 2 clinical trial programs to evaluate ABBV-8E12, an investigational anti-tau antibody, in patients with early Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy (PSP). In recognition of the lack of treatment options available to patients with PSP, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) granted Fast Track Designation to ABBV-8E12. The FDA and European Medicines Agency (EMA) also granted Orphan Drug Designations to ABBV-8E12 for PSP.^{1,2}

"We see potential in ABBV-8E12 and tau-focused approaches to progressive neurodegenerative diseases, such as early Alzheimer's disease and PSP," said Eric Karran, vice president, Foundational Neuroscience Center, AbbVie. "The initiation of the Phase 2 clinical trial programs and the FDA's Fast Track Designation for PSP signify important steps forward in AbbVie's ongoing commitment to investigating innovative scientific approaches with the hope of bringing new treatment options to patients."

After consultation with the FDA and EMA, AbbVie is beginning the Phase 2 clinical trial programs following completion of pre-clinical studies and a Phase 1 study in patients with PSP, which supported the further development of ABBV-8E12 in PSP and early Alzheimer's disease. Positive results from the Phase 1 study in PSP were recently released at the Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) annual meeting in December 2016.³

The Phase 2 study in early Alzheimer's disease will enroll 400 patients to assess the efficacy and safety of ABBV-8E12 to delay disease progression (NCT02880956).⁴ The Phase 2 study in PSP will evaluate 180 adults and assess the efficacy and safety of ABBV-8E12 to slow disease progression (NCT02985879).⁵

According to the FDA, Fast Track Designation is a process designed to facilitate the development, and expedite the review of drugs to treat serious conditions and fill an unmet medical need.⁶ In the U.S., the FDA Orphan Drug Designation is granted to medicines and biologics that are defined as those intended for the safe and effective treatment, diagnosis or prevention of rare diseases or disorders that affect fewer than 200,000 people in the U.S., or that affect more than 200,000 persons

but are not expected to recover the costs of developing and marketing a treatment medicine.⁷ In the EU, Orphan Designation is granted to therapies aimed at the treatment, prevention or diagnosis of life-threatening diseases that affect no more than five in 10,000 persons in the EU and for which no satisfactory therapy is available. The medicine must also provide significant benefit to those affected by the condition.⁸

ABBV-8E12, licensed from C₂N Diagnostics in 2015, is a humanized antibody being studied to target the tau protein, which is thought to stabilize intracellular structures required for maintenance and transport in neurons. Abnormal accumulation of altered tau protein is a hallmark in a variety of neurodegenerative conditions, where the development of tau pathology strongly correlates with clinical disease progression.⁹

About Alzheimer's Disease

Alzheimer's disease is a progressive, neurodegenerative disorder affecting approximately 34 million people worldwide with the patient population expected to nearly triple by 2050.¹⁰ It is the sixth leading cause of death in the U.S. and there are currently no treatments to prevent or delay disease progression.¹¹

About Progressive Supranuclear Palsy

Progressive supranuclear palsy (also known as Steele-Richardson-Olszewski syndrome) is a progressive neurodegenerative disorder, with an estimated worldwide annual incidence of three to six per 100,000 people; and within the U.S., the disease affects approximately 20,000 individuals.¹² The average onset of PSP symptoms typically begins after age 60. The most common features of PSP are loss of balance leading to unexplained falls, blurred vision, problems controlling eye movement and slurred speech. Other nonspecific symptoms of PSP, such as slowed movements or behavioral or cognitive changes, are similar to other brain disorders, particularly Parkinson's disease. For this reason, correct diagnosis of PSP is often delayed. The course of PSP is progressive and may predispose individuals to serious complications, such as choking, pneumonia, head injury and fractures caused by falls. Currently, there are no approved treatments for PSP.¹² It is one of more than 20 different neurodegenerative disorders characterized by neurofibrillary degeneration and tau inclusions as a predominant central nervous system lesion.⁹

About AbbVie

AbbVie is a global, research-based biopharmaceutical company formed in 2013 following separation from Abbott Laboratories. The company's mission is to use its expertise, dedicated people and unique approach to innovation to develop and market advanced therapies that address some of the world's most complex and serious diseases. Together with its wholly-owned subsidiary, Pharmacyclics, AbbVie employs more than 28,000 people worldwide and markets medicines in more than 170 countries. For further information on the company and its people, portfolio and commitments, please visit www.abbvie.com. Follow [@abbvie](https://twitter.com/abbvie) on Twitter or view careers on our [Facebook](#) or [LinkedIn](#) page.

Forward-Looking Statements

Some statements in this news release may be forward-looking statements for purposes of the Private Securities Litigation Reform Act of 1995. The words "believe," "expect," "anticipate," "project" and similar expressions, among others, generally identify forward-looking statements. AbbVie cautions that these forward-looking statements are subject to risks and uncertainties that may cause actual results to differ materially from those indicated in the forward-looking statements. Such risks and uncertainties include, but are not limited to, challenges to intellectual property, competition from other products, difficulties inherent in the research and development process, adverse litigation or government action, and changes to laws and regulations applicable to our industry.

Additional information about the economic, competitive, governmental, technological and other factors that may affect AbbVie's operations is set forth in Item 1A, "Risk Factors," of AbbVie's 2015 Annual Report on Form 10-K, which has been filed with the Securities and Exchange Commission. AbbVie undertakes no obligation to release publicly any revisions to forward-looking statements as a result of subsequent events or developments, except as required by law.

¹ U.S. Food & Drug Administration. Orphan Drug Designations and Approvals: recombinant humanized anti-tau antibody.

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=460914>. Accessed January 2017.

² European Medicines Agency. Humanised recombinant IgG4 anti-human tau antibody for the treatment of progressive supranuclear palsy.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2016/05/WC500207488.pdf. Accessed January 2017.

³ West T, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of ABBV-8E12, a humanized anti-tau monoclonal antibody, in a phase 1, single ascending dose, placebo-controlled study in subjects with Progressive Supranuclear Palsy [CTAD abstract OC33]. *J Prev Alz Dis*. 2016;3(1):285.

⁴ ClinicalTrials.gov (2017). NCT02880956.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02880956?term=8e12&rank=2>. Accessed January 2017.

⁵ ClinicalTrials.gov (2017). NCT02985879.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02985879?term=8e12&rank=3>. Accessed January 2017.

⁶ U.S. Food & Drug Administration. Fast Track.

<http://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405399>. Accessed January 2017.

⁷ U.S. Food & Drug Administration. Developing Products for Rare Diseases & Conditions.

<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/ucm2005525>. Accessed January 2017.

⁸ European Medicines Agency. Orphan Designation.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp. Accessed January 2017.

⁹ Schraen-Maschke S. Tau as a biomarker of neurodegenerative diseases. *Biomark Med*. 2008 Aug; 2(4): 363–384.

¹⁰ Barnes D, et al. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011 Sep; 10(9): 819–828.

¹¹ Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's Disease Facts and Figures.

http://www.alz.org/documents_custom/2016-facts-and-figures.pdf. Accessed January 2017.

¹² National Institute of Neurological Disorders and Strokes. Progressive Supranuclear Palsy Fact Sheet. <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Progressive-Supranuclear-Palsy-Fact-Sheet>. Accessed January 2017.

Contact:

Media

Jackie Finley
(847) 937-3998

Integrating New Heart Failure Therapies into Old Treatment Algorithms: The PARADIGM-SHIFT Effect

Juan R. Vilaró, MD; Héctor Banchs, MD; and Juan M. Aranda, Jr., MD

Department of Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, University of Florida, Gainesville, FL. 32610 USA

Abstract: Heart failure remains a leading cause of morbidity, mortality, and healthcare expenditures worldwide. Multiple pharmacologic therapies improve outcomes, reduce its financial burden, and have gained acceptance as guideline-directed medical therapy for this syndrome. In the last five years, new advances in heart failure therapy have been accomplished by targeting novel biologic pathways beyond the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems. Inhibition of the enzyme neprilysin, coupled with angiotensin receptor blockade by the combination of sacubitril and valsartan, achieves additional reductions in mortality and hospitalizations. In addition, selective sinus node inhibition with ivabradine, an If channel blocker, also reduces hospitalizations when added to standard therapy. In this article we review the previous algorithms for neuro-hormonal blockade, discuss the specific roles of natriuretic peptides and heart rate in heart failure, and provide evidence based recommendations for optimal use of new heart failure therapies that emerged in the last several years.

Abstracto: La insuficiencia cardíaca continúa siendo causa principal de morbilidad, mortalidad, y gastos al sistema médico a nivel mundial. Múltiples terapias farmacológicas mejoran resultados clínicos, reducen los consumos económicos, y se consideran como el tratamiento apropiado para este síndrome según las guías. En los últimos cinco años, nuevos avances en el tratamiento de insuficiencia cardíaca se han logrado focalizando nuevas vías biológicas más allá del eje de renina-angiotensina-aldosterona y el sistema adrenérgico. La inhibición de la enzima neprilisina con sacubitril, al ser combinada con valsartan para contrarrestar la acción de angiotensina, resulta en nuevas reducciones a la mortalidad y tasas de hospitalización relacionadas a insuficiencia cardíaca. Adicionalmente, ivabradina, un medicamento bloqueante selectivo al nodo sinusal, también reduce tasas de hospitalización al ser añadida a las terapias convencionales. En este artículo repasamos algoritmos previos para el bloqueo neuro-hormonal, discutimos el papel de péptidos natriureticos y el ritmo cardíaco en la insuficiencia cardíaca, y proveemos recomendaciones para el uso óptimo de las nuevas terapias que se han desarrollado en los últimos años.

Abbreviations:

ACC/AHA: American College of Cardiology and American Heart Association

ACE: Angiotensin Converting Enzyme

ARNI: Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor

HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction

LV: Left Ventricular

MRA: Mineralocorticoid Receptor Antagonist

RAAS: Renin Angiotensin Aldosterone System

SNS: Sympathetic Nervous System

INTRODUCTION:

It is estimated that 6 million Americans have heart failure with over one million hospital discharges and over 6.5 million hospital days ^[1,2]. Trends in Latin America are similar with over 39.4% of hospital admissions related to decompensated heart failure with associated increase in hospital discharges ^[3]. Compared with US databases, Latin American countries have longer lengths of stay, a large variability in mortality, and greater compliance issues. Regardless of nationality, heart failure continues to be a

worldwide issue in our medical community.

The goals of heart failure management vary depending on whose perspective we ask. From a patient perspective, heart failure patients want to be free of congestion while having good quality of life. This can be achieved with diuretic therapy, although it is known that these agents, particularly when doses are escalated, are associated with increased mortality. From a physician point of view, they want their

heart failure patients on therapies that improve survival while at the same time reduce hospitalizations. From a health systems administration standpoint, they want to avoid heart failure readmission penalties and keep length of stay down. Not all pharmacologic therapies achieve all of these goals. For example, palliative inotropes improve quality of life and symptoms but increase mortality.

The purpose of this paper is to review the importance of neurohormonal blockade, to discuss new pharmacologic therapies in the management of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), and to introduce these therapies in current heart failure treatment protocols.

PATHOPHYSIOLOGY OF SYSTOLIC HEART FAILURE:

It is well known that the adverse ventricular remodeling and consequent hemodynamic derangements that are characteristic of patients with syndromes of HFrEF are related to the pathologic over-activation of the renin angiotensin aldosterone (RAAS) axis and the sympathetic nervous system (SNS). This is well-described by a pathophysiologic model that begins with impaired cardiac output secondary to left ventricular (LV) contractile dysfunction, which then leads to inadequate end-organ perfusion^[4]. This reduction in end-organ perfusion can be variable in severity in any given patient depending on the cause of the cardiomyopathy. However, it always creates an endogenous perception of arterial under-filling at the level of the kidney. The consequent maladaptive response is upregulation of mechanisms for salt and water retention (i.e., RAAS and SNS) aimed at correcting this “functional hypovolemia”, which further impairs cardiac output as a result of fluid overload, intravascular congestion, increased, diastolic filling pressures, and increased ventricular wall stress. Furthermore, the chronic over-activation of RAAS and SNS later results in abnormal remodeling at the level of the cardiac myocyte, including myocardial fibrosis and apoptosis, which perpetuates and intensifies the cycle of decreased contractile function, salt and water retention, and further upregulation of RAAS and SNS^[4].

BENEFITS OF NEUROHORMONAL BLOCKADE:

Over the last three decades, medical therapy specifically targeting the over-activation of RAAS and the SNS has proved not only to attenuate and even reverse the pathologic ventricular remodeling seen in HFrEF patients, but also to actually reduce the rates of adverse cardiovascular events in these patients, including death and hospitalizations for heart failure^[5-15]. The robust evidence

supporting the combined use of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor or angiotensin receptor blocker (ARB), a heart failure specific beta-blocker, and a mineralocorticoid antagonist (MRA) for treatment of patients with stage C heart failure is what justifies the strength of the guideline recommendations for their use^[16]. The specific agents in these drug classes with evidence proven benefit in HFrEF and their doses are outlined in Table 1.

Table 1: Starting and Target Doses for Guideline-Recommended RAAS inhibition and Beta-blockade in HFrEF

DRUG	INITIAL DAILY DOSE	MAXIMUM DOSE	MEAN DOSES ACHIEVED IN CLINICAL TRIALS
ACE Inhibitors			
Captopril	6.25 mg 3 times	50 mg 3 times	122.7 mg/day
Enalapril	2.5 mg twice	10-20 mg twice	16.6 mg/day
Lisinopril	2.5-5 mg once	20-40 mg once	32.5-35 mg/day
ARB's			
Candesartan	4-8 mg once	32 mg once	24 mg/day
Losartan	25-50 mg once	50-150 mg once	129 mg/day
Valsartan	20-40 mg twice	160 mg twice	254 mg/day
Beta-Blockers			
Bisoprolol	1.25 mg once	10 mg once	8.6 mg/day
Carvedilol	3.125 mg twice	50 mg twice	37.5 mg/day
Metoprolol Succinate extended release	12.5-25 mg once	200 mg once	159 mg/day
Mineralocorticoid Antagonists			
Spirolactone	12.5-25 mg once	25 mg once or twice	26 mg/day
Eplerenone	25 mg once	50 mg once	42.6 mg/day
Hydralazine and Isosorbide Dinitrate			
Fixed dose combination	37.5 mg of hydralazine/20 mg isosorbide dinitrate 3 times daily	75 mg hydralazine/40 mg of isosorbide dinitrate 3 times daily	175 mg hydralazine/90 mg isosorbide dinitrate daily

ACE (Angiotensin converting enzyme); ARB (Angiotensin Receptor Blocker) Adapted from [4]

CLINICAL APPROACH TO INITIATION AND TITRATION OF HEART FAILURE MEDICAL THERAPY:

While the goal in all patients with symptomatic HFrEF is to achieve tolerance to optimal doses of all three agents, this process is frequently hindered by intolerances, side effects, and drug toxicities. As a result, it is critical to develop an efficient approach to the initiation and titration of drug therapy in HFrEF. The order in which the medications are initiated, and which dose to titrate when blood pressure is a limiting factor, can also be guided by the literature. Our approach in the patient with “de novo” symptomatic heart failure and LV dysfunction, provided decompensation has been treated and resolved, is to first initiate a starting dose of ACE-inhibitor, or if patient is intolerant, an ARB. This should be up-titrated to no more than a low to moderate dose prior to the addition of an evidence based beta-blocker. We do not recommend that “maximum” dose of ACE-inhibitor or ARB be achieved before starting beta-blockade. This is mainly in light of the ATLAS trial results, which showed no difference in the

primary endpoint of all-cause mortality between patients with reduced ejection fraction that were randomized to either low dose (mean dose 4.5 mg daily) or high dose (mean dose 33.5 mg daily) of lisinopril ^[17].

Conversely, we do recommend aggressive beta-blocker titration to the maximum tolerated dose, given that dose-dependent benefits have in fact been observed ^[18]. Beta-blockers should only be initiated when signs and symptoms of acute decompensation have clinically resolved, but prior to hospital discharge for those patients admitted to inpatient care. Furthermore, it is important to counsel patients on the possibility of transient worsening in fatigue or dyspnea that frequently occurs with incremental doses of beta-blockers, and that the benefits of their use occur over several months, and not in the short term. If the maximum dose of beta-blocker is achieved and the patient remains hypertensive, the ACE-inhibitor or ARB dose can be further titrated.

The addition of an MRA, specifically eplerenone or spironolactone, confers incremental survival benefit when added to ACE-inhibitor or beta-blocker therapy in patients with HFrEF. The rationale for their benefit is likely twofold. First, these drugs have weak diuretic effects that help maintain euvolemia in patients who are prone to intravascular congestion. However, the more significant reason for their benefit lies in their favorable effects on the cardiomyocyte, specifically their ability to inhibit the progression of myocardial fibrosis. There are data that show direct uptake and utilization of aldosterone within the myocardium, which is significantly increased in patients who have an overactivated RAAS such as those with HFrEF, and can thereby be inhibited with pharmacologic aldosterone antagonists ^[19].

Initiation of MRAs should be done with caution, never in patients who have serum potassium concentrations greater than 5 meq/L nor estimated glomerular filtration rates less than 30 mL/min. Moreover, serum creatinine and potassium levels should be measured again 3 to 5 days after initiating an MRA to detect any interval worsening in renal function or hyperkalemia that might contraindicate their continued use.

While the benefits of RAAS inhibition, beta-blockade, and aldosterone antagonism are well described regardless of race and gender, there are other agents which seem to have selective benefits in certain race groups. The best example of this is the hydralazine-nitrate combination, which has proven to provide incremental reductions to both morbidity and mortality in African American patients with

heart failure when added to standard therapy ^[20]. Intolerance due to hypotension, as well as non-compliance with three-times-per-day dosing, frequently limits addition of agent, but it nonetheless should be considered in this particular population, especially when optimal afterload reduction has not been achieved with an ACE-inhibitor or ARB.

Aggressive neurohormonal blockade in symptomatic HFrEF patients, while time-consuming and fraught with risk of several drug intolerances, provides unequivocal reductions to morbidity and mortality, and the successful addition of each agent is proven to have its own incremental benefit. However, despite aggressive inhibition of RAAS and SNS at multiple points with an ACE-inhibitor or ARB, evidence based beta-blocker, MRA, and, when appropriate, hydralazine-nitrate combination, 2-year mortality rates can be as high as 30% ^[21]. It is for this reason that additional therapies that can achieve further reductions in the adverse outcomes of HFrEF have been long overdue.

THE NATRIURETIC PEPTIDE SYSTEM IN HEART FAILURE:

Until recently, most if not all of the strategies available for the medical management of heart failure consisted of aggressive, multi-pronged blockade of RAAS and SNS. The natriuretic peptide system can be viewed in many respects as the physiologic counterpart of RAAS when it comes to the hemodynamic and myocardial alterations observed in HFrEF. We now know that a family of hormones called natriuretic peptides, specifically atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide, are released in response to increase atrial and ventricular myocardial stretch and wall stress that results from the elevated intra-cardiac pressures in heart failure patients, with the purpose of restoring sodium and fluid homeostasis. These endogenous substances have several hemodynamic effects, the most notable of which are vasodilation, natriuresis, diuresis, and overall reduction in sympathetic tone ^[22]. In heart failure patients the physiologic effects of endogenous natriuretic peptides lose efficacy over time, and for this reason a clinical use for exogenous natriuretic peptide, namely nesiritide, has been established in the treatment of acute heart failure syndromes ^[23,24].

For many years the natriuretic peptide system has been studied as a potential therapeutic target in the management of chronic heart failure patients. The focus of these trials has been the inhibition of the enzyme neprilysin. Neprilysin is an endogenous endopeptidase that cleaves the

natriuretic peptides into inactive fragments, hence it has been theorized that by inhibition of this enzyme the favorable effects of natriuretic peptides can be increased. Neprilysin also breaks down adrenomedullin and bradykinin, both of which have vasodilatory properties that contribute to afterload reduction. The neprilysin enzyme also breaks down angiotensin II into inactive fragments, hence concomitant RAAS inhibition is key to offsetting the potential to augment the deleterious effects of angiotensin II [25]. Several trials seeking to utilize this strategy were either ineffective or were terminated early due to adverse events and trial drug toxicities [26-28]. This remained the case until the recent publication of the PARADIGM-HF trial.

PARADIGM-HF randomized patients with stable HFrEF to either the ACE-inhibitor enalapril or a combination drug, then referred to as LCZ696, consisting of valsartan, an evidence proven ARB, and sacubitril, a neprilysin inhibitor. The trial was terminated early due to statistically significant reduction in the primary outcome of all-cause mortality observed in the LCZ696 arm [29]. There were also significantly reduced rates of almost all of the secondary outcomes with LCZ696 compared with enalapril, including hospitalizations for heart failure, 30-day readmission rates for heart failure, cardiac mortality, and even sudden death. The results of PARADIGM-HF therefore contributed to the prompt Food and Drug Administration evaluation and approval of this agent for the treatment of HFrEF, as well as the publication of a focused update to the American College of Cardiology and American Heart Association (ACC/AHA) treatment guidelines for HFrEF [30].

It is important to note several key observations in the subgroup analyses from PARADIGM-HF. One was that in subjects who had not been previously treated with ACE-inhibitor therapy, the difference in rates of the primary endpoint were not statistically significant between sacubitril/valsartan and enalapril, whereas in the subgroup of patients who had been on prior ACE-inhibitors, the primary endpoint rates were significantly better with sacubitril/valsartan compared with enalapril. The reason for this selective benefit in patients previously treated with ACE-inhibitors is not clear. It has been described that in patients who have been on chronic ACE-inhibitor therapy, the efficacy of RAAS inhibition by a single agent can diminish over time due to alternative pathways for angiotensin reactivation [31]. It is possible that the benefits of an angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) over an ACE-inhibitor are most observed when this insidious reactivation of RAAS can be effectively blocked by switching ACE-inhibitor therapy that has been present for

some length of time to an ARNI, as opposed to selecting an ARNI as first-line treatment. In fact, the ACC/AHA guidelines specifically recommend that even HFrEF patients who are clinically stable on ACE-inhibitor therapy be switched to an ARNI, perhaps due to the specific subgroup analyses from PARADIGM-HF.

Other key considerations for ARNI use are the fact that although all New York Heart Association functional classes were included in PARADIGM-HF, class IV patients were few, and hence underrepresented. In addition, while intolerances related to hypotension were seemingly similar in both the enalapril and LCZ696 groups, there was a single blind 5-week run-in period, during which approximately one-fifth of the subjects screened were not deemed eligible due to symptomatic hypotension that most likely occurred with sacubitril/valsartan, which overall we have found to be a more powerful vasodilator and hypotensive agent than enalapril. For this reason, we still feel that the use of an ARNI in class IV patients or any HF patient with marginal blood pressure remains unclear, and should not be used as a rescue drug in the advanced class IV patient.

THE IMPORTANCE OF HEART RATE AND HEART FAILURE:

Based on strong evidence in the literature and multiple validated prognostic tools in heart failure, it is well known that higher resting heart rates confer a significantly worse prognosis in chronic HFrEF, including increased risk of both hospitalizations and mortality [32-34]. This is not an unexpected observation considering the physiologic implications of high heart rates, which is one of the major determinants of myocardial oxygen demand. In heart failure patients, an increased heart rate is detrimental for a variety of reasons, including increased oxygen demand, decreased diastolic filling time, decreased coronary perfusion, and over the long term, cardiac hypertrophy and remodeling. Furthermore, it is theorized that the clinical benefits of beta-blockers can be attributed to inhibition of all these mechanisms.

Ivabradine, sometimes called a “funny” channel blocker, is a novel medication in its own drug class that acts specifically on the If channel of cardiomyocytes, which are highly expressed in the sinoatrial node. It was tested against placebo in the BEAUTIFUL trial on patients with stable ischemic LV dysfunction, with no significant difference observed in the primary outcome, which was a composite of coronary events, cardiac death, or heart failure hospitalization [35]. There was, however, a signal suggesting possible benefit in the subgroup analyses of BEAUTIFUL,

noted specifically in those patients whose heart rate was greater than 70 beats per minute (bpm). This finding was one of the main observations leading to the design of the Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure (SHIFT) trial. SHIFT enrolled patients with stable systolic heart failure and a resting heart rate of at least 70 bpm, who were already on guideline-directed medical therapy, including an evidence based beta-blocker that was clinically determined to be at maximum tolerated dose^[36]. The results of the trial showed a significant reduction in heart failure hospitalizations in the ivabradine group compared with placebo, although mortality rates were similar in both groups. Regardless, the SHIFT trial demonstrated an incremental reduction in a clinical endpoint that is of key interest when added to standard guideline-directed medical therapy for heart failure, including beta-blockers.

The pharmacological advantage of ivabradine over beta-blockers is its ability to provide selective sinus node inhibition without the negative inotropic effects that are likely the cause of the majority of beta-blocker intolerance. It lowers heart rate purely as a negative chronotropic agent without a transient depressant effect on contractile function. The latter is an undesired early effect of beta-blockers that must be endured prior to the improvement that is eventually observed as a result of increased cardiomyocyte beta-adrenoreceptor density. However, it is important to remember that the results of the SHIFT trial were a reduction in heart failure hospitalizations, not cardiac mortality or all-cause mortality. The latter two are outcomes for which beta-blockers have accomplished unequivocal reductions in multiple previous trials, hence beta-blockers by no means should be replaced by ivabradine. Beta-blockers remain first-line treatment agents for HFrEF that should be titrated to maximum tolerated dose before ivabradine is even considered to reduce heart rate.

There are other key data points from the SHIFT trial that can guide optimal patient selection for the addition of this drug. Patients with resting heart rates less than 70 bpm were excluded from SHIFT, which therefore leads us to consider this drug only for patients with resting heart rates above this threshold, who have also demonstrated clinical intolerance to an increment in their beta-blocker dose. Moreover, the subgroup analyses from SHIFT showed that the optimal heart rate cutoff might truly be 75 bpm, given that those subjects with resting heart rates 70-75 bpm had similar rates of the primary outcome.

The prescribed dose of beta-blocker is also relevant for patients being initiated on ivabradine. In SHIFT, only 25%

of the subjects enrolled were on “target dose” of beta-blocker, which was defined as the original trial doses of these agents when their benefits were initially described. In subgroup analysis of patients who were already on target dose beta-blocker therapy, the reduction in heart failure hospitalizations was not observed with ivabradine over placebo. We therefore suggest that prior to considering addition of ivabradine, a true clinical intolerance beta-blocker up-titration should be present.

Table 2: Dosing, Side Effects, and Key Considerations for New Heart Failure Pharmacotherapies

	Initial Dose	Maximum dose	Main Side effects	Key considerations
Sacubitril/Valsartan	24/26 mg oral twice daily	97/103 mg oral twice daily	Hypotension, hyperkalemia, worsening renal function	Discontinue ACE-inhibitor for 36 hrs prior to initial dose
Ivabradine	2.5 – 5 mg oral twice daily	7.5 mg oral twice daily	Phosphenes, bradycardia	Significant drug interactions, avoid with any CYP3A4 inhibitors

Table 2 outlines dosing, side-effect profiles, and key considerations for the combination of sacubitril and valsartan, as well as ivabradine. One notable side effect of ivabradine is the possible occurrence of phosphenes. These are visual disturbances described as transient enhanced brightness in a limited area of the visual fields, halos, colored bright lights, or multiple images. Their occurrence is frequently self-limited even without drug discontinuation.

PUTTING IT ALL TOGETHER: SELECTING THE RIGHT DRUG FOR THE RIGHT PATIENT:

The central issue for pharmacologic management of systolic heart failure in 2016, with up to six agents now available that can potentially reduce morbidity and mortality, is defining the optimal sequence of neurohormonal blockade. We particularly need to take into account both clinical tolerability and cost of these agents for each individual patient.

Both the ACC/AHA and the European Society of Cardiology (ESC) have published formal recommendations regarding the indications for use of these agents, and it is important to recognize that the recommendations differ, particularly with regard to the utilization of the combination of sacubitril/valsartan^[30,37]. The main difference lies in the ACC/AHA and ESC respective guideline statements regarding the choice of an ARB combined with neprilysin inhibitor (ARNI), namely sacubitril/valsartan, over an ACE-inhibitor as the initial agent for RAAS inhibition. An ARNI is felt to be appropriate as first-line therapy according to the ACC/AHA guidelines, however, the ESC recommends an

ARNI only in the setting of persistent symptoms despite therapy with ACE-inhibitor or ARB, beta-blockers, and MRA for some length of time, presumably several months.

We suggest an algorithm that can guide this sequence and is outlined in Figure 1. It is crucial, however, to recognize that this algorithm is best applied to the most commonly observed hemodynamic profile in systolic heart failure patients, those that are “warm and wet”. Those patients who have severe hypotension, signs of low cardiac output, and/or

impaired end-organ perfusion are a much higher risk subset of heart failure patients for which this approach does not apply. Moreover, it is important to recognize any of the markers of worsening prognosis early, as any of these should trigger prompt referral to a heart failure specialist. Timely referral is key in order increase likelihood favorable outcomes with advanced therapies, which are feasible options only during a narrow window of time when patients start clinically deteriorating. Throughout the algorithm,

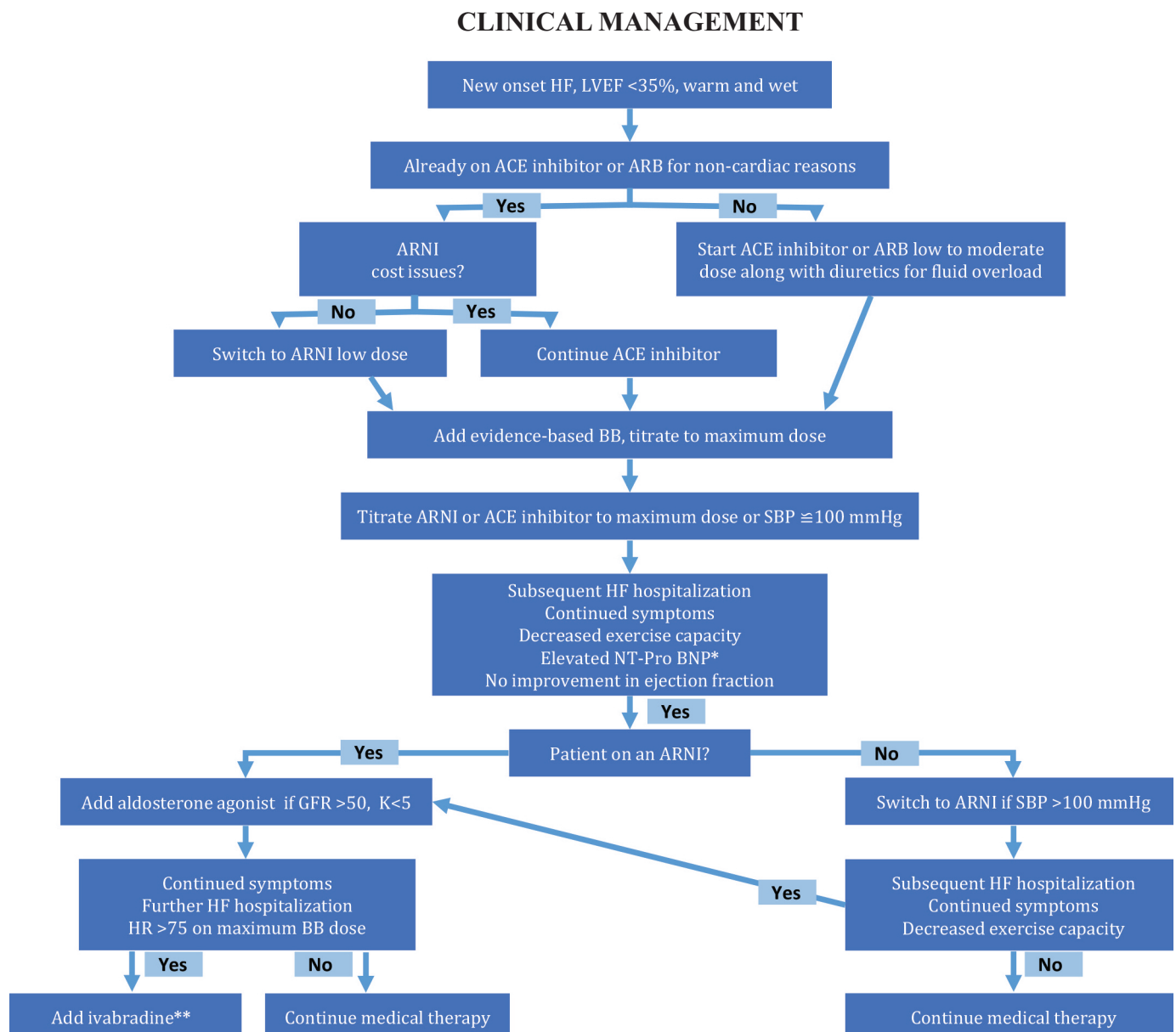


Figure 1. Algorithm for titration of neurohormonal heart failure medications.

ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; BB, beta-blocker; GFR, glomerular filtration rate; HF, heart failure; HR, heart rate; K, potassium; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-Pro BNP, N-terminal pro b-type natriuretic peptide; SBP, systolic blood pressure.

* Cannot measure BNP on an ARNI.

** Poor prognostic indicators—send to HF specialist: hyponatremia (<136 mEq/L), diuretic dose >2.0 mg/kg, NT-Pro BNP >4 times upper limit, serum creatinine >2.5 mg/dL.

diuretics are to be used for congestion symptom relief.

We also emphasize our rationale for certain steps in this algorithm, the first of which is our choice of an ACE-inhibitor over an ARNI in the “ACE-inhibitor naïve”, newly diagnosed systolic heart failure patient. We favor an ACE-inhibitor over an ARNI for two reasons. The first is particularly relevant to Latin America, and has to do with cost. We know that one of the most common reasons for medical non-compliance in Latin American patients with heart failure is financial difficulty^[3]. Like most novel drug therapies, the combination of sacubitril/valsartan is significantly more expensive, and in many cases simply not obtainable for many patients with limited insurance coverage. The second reason lies in what we feel is a more powerful hypotensive effect seen with an ARNI compared with an ACE-inhibitor. One of the highest yield interventions in the early treatment stage of systolic heart failure is titration of an evidence based beta-blocker to maximum dose. This is an essential goal of care that is dose-dependent with regard to its effect on mortality and recovery of LV function. Initial treatment with an ARNI may reduce blood pressure significantly more than an ACE-inhibitor and limit titration of the beta-blocker dose.

The predominant indication for ARNI use recurs throughout our algorithm at any point in time when a patient demonstrates what can be referred to as “ACE-failure”. This is largely a clinical determination that is made in the event of worsening functional class, recurrent hospitalizations, or persistent markers of poor prognosis despite ACE-inhibitor treatment. Our stance on the timing of ARNI use is supported by the data from PARADIGM-HF, which suggested selective benefit in patients previously treated with an ACE-inhibitor who were switched to an ARNI, as opposed to those started on an ARNI while they were still ACE-inhibitor naïve.

The decision to switch an ACE-inhibitor or ARB to an ARNI prior to the addition of MRA in the event of clinical worsening is arbitrary. In fact, one could argue against this given that the MRA landmark trials preceded the publication of PARADIGM-HF. However, we take into account the significant risk of hyperkalemia, including the need for hospitalization, which exists in the real world following addition of an MRA^[38]. From a practical standpoint, we believe verifying the safety of one drug with the potential to cause hyperkalemia should be accomplished prior to adding a second agent with the same potential toxicity. The clinical benefits of MRAs in heart failure were described primarily in patients who already had RAAS

inhibition. We feel that ARNI use prior to the addition of an MRA is reasonable in most patients.

With regard to ivabradine, our take-home point is that titration of an evidence based beta-blocker to maximum tolerated dose supersedes the addition of ivabradine at any point in time. However, we recognize that intolerance to incremental beta-blockade is not infrequent, and in those patients that experience this and remain with resting heart rates above 70-75 bpm, ivabradine is a very reasonable agent to add.

Therefore, the optimal combination of neurohormonal blockade for systolic heart failure patients that have not stabilized but remain warm and wet consists of an ARNI, high dose beta-blocker, and aldosterone blockade. This neurohormonal blockade combination has the potential to improve ventricular function, symptoms, and survival. There is a good possibility that this combination of neurohormonal blockade will reduce diuretic requirements as we go from “warm and wet” to “warm and dry”. The heart failure hemodynamic profile of warm and dry patient with minimal or no diuretics is associated with the best outcomes in heart failure.

CONCLUSION:

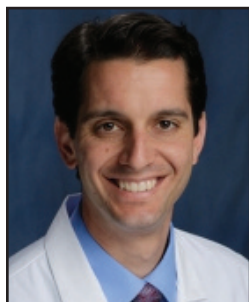
Heart failure continues to be a leading clinical and financial healthcare burden worldwide. Initiation and titration of all the guideline-directed medical pharmacotherapies requires diligent effort and numerous patient-provider encounters to achieve the desired results. This nonetheless remains the most readily available strategy to combat the staggering statistics that exist for heart failure patients when treatment is not truly optimized. The paradigm-shift effect with the new drugs that are now available has the potential to improve heart failure outcomes. Widespread awareness of how to efficiently and safely combine all available pharmacotherapies for management of heart failure will continue to help reduce the healthcare burden of this disease.●

REFERENCES:

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation, American Heart Association: 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1-e90.

2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220.
3. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez E, Castro P, Interamerican Society of Cardiology: The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:949-958.
4. Mann DL: Heart failure: A companion to Braunwald's heart disease. St. Louis, Mo., Elsevier/Saunders,, 2011, pp 1 online resource (xix, 902 p.).
5. Giles TD, Katz R, Sullivan JM, Wolfson P, Haugland M, Kirlin P, Powers E, Rich S, Hackshaw B, Chiaramida A: Short- and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure. The Multicenter Lisinopril-Captopril Congestive Heart Failure Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1240-1247.
6. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
7. Lewis GR: Lisinopril versus placebo in older congestive heart failure patients. *Am J Med* 1988;85:48-54.
8. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-776.
9. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Guptha S, Poole-Wilson PA, HEAAL Investigators: Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-1848.
10. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial): Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414-1421.
11. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group: Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-2199.
12. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
13. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
14. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, Neaton J, Roniker B, Hurley S, Burns D, Bittman R, Kleiman J: The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15:79-87.
15. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
16. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation.; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
17. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF: Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-2318.
18. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hersherberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996;94:2807-2816.
19. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Fujii M, Matsumoto T, Yamamoto T, Takayama T, Ishii C: Transcardiac gradient of aldosterone before and after spironolactone in patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41 Suppl 1:S19-22.
20. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN; African-American Heart Failure Trial Investigators: Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057.
21. Cleland JG, Clark AL: Delivering the cumulative benefits of triple therapy to improve outcomes in heart failure: too many cooks will spoil the broth. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1234-1237.
22. Vardeny O, Miller R, Solomon SD: Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:663-670.
23. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalán R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckelbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Méndez GF, Metra M, Mittal S, Oh BH, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WH, Wilson WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM: Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365:32-43.
24. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF): Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-1540.
25. Swedberg K: Heart failure therapies in 2014: Mixed results for heart failure therapies. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:73-75.
26. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, Swedberg K: Comparison of omapatrilat and enalapril

- in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920-926.
27. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Isaac D, Sestier F, Kerut EK, Porter CB, Proulx G, Qian C, Block AJ: Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000;356:615-620.
 28. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E: Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:103-111.
 29. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
 30. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos G, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C: 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1476-1488.
 31. Athyros VG, Mikhailidis DP, Kakafika AI, Tziomalos K, Karagiannis A: Angiotensin II reactivation and aldosterone escape phenomena in renin-angiotensin-aldosterone system blockade: is oral renin inhibition the solution? *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:529-535.
 32. Habal MV, Liu PP, Austin PC, Ross HJ, Newton GE, Wang X, Tu JV, Lee DS: Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalizations in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2014;7:12-20.
 33. Greene SJ, Vaduganathan M, Wilcox JE, Harinstein ME, Maggioni AP, Subacius H, Zannad F, Konstam MA, Chioncel O, Yancy CW, Swedberg K, Butler J, Bonow RO, Gheorghiade M; EVEREST Trial Investigators: The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm: insights from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study With Tolvaptan) trial. *JACC Heart Fail* 2013;1:488-496.
 34. DeVore AD, Schulte PJ, Mentz RJ, Hardy NC, Kelly JP, Velazquez EJ, Maya JF, Kielhorn A, Patel HK, Reed SD, Hernandez AF: Relation of Elevated Heart Rate in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction to One-Year Outcomes and Costs. *Am J Cardiol* 2016;117:946-951.
 35. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators: Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-816.
 36. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, Investigators S: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885.
 37. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force Members, Document Reviewers: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
 38. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543-551.



Juan R. Vilaró, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Cardiovascular Medicine,
University of Florida



Héctor Banchs, MD
4th Year Heart Failure Fellow,
Division of Cardiovascular Medicine,
University of Florida



Juan M. Aranda Jr., MD
Professor of Medicine
Medical Director,
Heart Failure/Cardiac Transplant
Program, University of Florida



Clinical • Compliance • Revenue Solution



Dale un GIRO a tu práctica médica

Conoce la solución que te ayudará a enfrentar los retos de la industria de la salud para:

-  Asegurar más ingresos
-  Tomar decisiones informadas
-  Cumplimiento sostenido
-  Maximizar la eficiencia del flujo de trabajo
-  Reducir costos operacionales
-  Apoyo en nuevos modelos de pago

LLAMA HOY: (787) 522-8450

www.ccr-360.com

Alerta sobre el Reglamento 8766 (2016) que legaliza la Cannabis Cruda como Medicamento

Arnaldo Cruz Igartúa, MD, Siquiatra, Presidente Sub-Comité de Violencia y Adicciones del Colegio de Médicos-Cirujanos de Puerto Rico

INTRODUCCIÓN:

La base de la medicina moderna es la ciencia; lo que llamamos la mejor evidencia científica disponible. Es el método científico el que ha permitido los grandes avances médicos y a la vez protege tanto al paciente como al médico reduciendo los posibles daños a corto y largo plazo del uso de terapias y de medicamentos. Sin claros fundamentos científicos la medicina se confundiría con una pseudo-ciencia y eso podría dañar la salud individual y colectiva (salud pública) como esta ya ocurriendo en estados como Colorado⁽¹⁾. La medicina moderna cuantifica las dosis terapéuticas para así poder predecir consistentemente el efecto de la terapia. Eso permite poder ajustar la dosis a cada individuo favoreciendo los efectos primarios deseables y disminuyendo los secundarios indeseables o adversos.

Los más recientes repastos de evidencia no favorecen ni establecen la efectividad del cannabis cruda ni fumada-inhalada en ninguna de las indicaciones de enfermedades debilitantes enumeradas en el reglamento 8766 ⁽²⁻⁷⁾. Para los cannabinoides experimentales (que no son cannabis cruda ni fumada) si hay investigaciones con posibles resultados favorables en el tratamiento de dolor, y espasticidad de pacientes con Esclerosis Múltiple y en Epilepsia (Síndrome Dravets) en algunos pacientes pediátricos⁽⁸⁾. El Sativex y Epidiolex son compuestos de cannabinoides experimentales que se estudian científicamente y podrían ser aprobados como medicamentos en el futuro⁽⁶⁾. El reglamento 8766, permite el uso experimental de cannabinoides purificados pero a su vez presenta múltiples fallas donde equipara términos científicos como si fuesen industriales. Además permite el mal uso y desvío ilegal del cannabis y de sus derivados cannabinoides. Esas fallas desprotegen al médico y al paciente, van en contra de los mejores intereses del paciente y pueden desembocar en consecuencias adversas a la salud individual y pública.

La evidencia científica es abundante de que el cannabis crudo es fácilmente desviado a la fumada. Ambas formas de consumirla (cruda y fumada) distan mucho de ser inofensivas al consumo animal y humano. Hay evidencia de probables efectos acumulativos relacionando la edad de comienzo, la frecuencia y cantidad de uso con probables daños a múltiples sistemas del organismo animal y sistemas humanos, reproductor, endocrino, respiratorio, nervioso central (en especial en adolescentes), inmunológico, cardiovascular y en embarazo⁽⁸⁻¹³⁾. Reglamentos similares al 8766 ya se han implementado en Colorado y otros estados y ya tenemos data estadística reciente, verificada por investigadores de varias universidades, que muestran el aumento de serios problemas de salud pública⁽¹⁾.

PROBLEMÁTICA Y DEFICIENCIAS EN EL REGLAMENTO:

Resumen de algunas fallas y deficiencias en el reglamento 8766 (14) que desprotegen al paciente, al médico y a la Salud Pública en PR.

1. No ofrece referencias de evidencia científicas; las más recientes no favorecen la efectividad de la cruda ni fumada-inhalada en ninguna de las indicaciones⁽²⁻⁷⁾. Esos repastos de hallazgos y de literatura científica tampoco favorecen la necesidad de liberalizar el uso del cannabis ni de sus derivados en ninguna de las indicaciones y enfermedades que disponen los reglamentos de esos estados.
2. No usa consistentemente el lenguaje científico ni propone estandarización de dosis sino un lenguaje industrial (regula onzas de vegetal crudo sin importar su composición)⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.
3. No diferencia cannabinoides ni semillas ni porciones de la planta de cannabis confundiendo términos industriales a científicos y llamándolo a todo "cannabis medicinal"⁽¹⁶⁾. El Instituto Nacional de Medicina de

Estados Unidos de América (EUA) en uno de los que más ha estudiado el cannabis y los cannabinoides en EUA y no favorece el uso de cannabis como si fuese un medicamento sino que propone el estudio experimental de cannabinoides purificados o sintéticos con ese propósito⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

4. No ofrece garantías, oferta de entrenamiento, o adiestramiento adecuado por docentes cualificados. Solo requiere ser autorizado por el departamento y no tener interés en el establecer el negocio. Se está ofreciendo “entrenamientos” muy deficientes en adiestrar en el uso médico de cannabinoides sin referencias y sin dosis ni guías basadas en evidencias científicas. Solo se requiere garantías de asistencia y no de aprovechamiento ni medidas de calidad de los mismos^(2,3,4). Tampoco hay garantías de calidad de entrenamientos cualificados ni de supervisión externas a la industria y al gobierno de cada etapa de la industria. Las garantías de pruebas escritas de aprovechamiento de 70% o más a “tenedor de licencia ocupacional” no aplican a los médicos^(1,4,14). Si los médicos no están bien entrenados con las recientes indicaciones científicas disponibles probablemente se va a degenerar el uso de cannabis por los pacientes a uno recreativo o artesanal. El paciente mal orientado va a buscar placer o alivio inmediato en vez de un uso científico a corto y largo plazo.
5. No ofrece protección al desvío ni abuso y permite el comprar y el uso de la cruda en 1.5 oz diarias; equivalente a 60 cigarrillos de cannabis⁽¹⁸⁾. Aunque en palabras “no autoriza” el fumarla, ni el uso recreacional, a la vez permite el fácil desvío ilegal a Cannabis fumada con solo usar un fósforo y permite el uso artesanal y no dosificado de las múltiples sustancias crudas de cannabis y sus múltiples derivados. Permite el acceso a grandes cantidades de cannabis cruda diariamente por cada paciente.
6. Fallas en requerir y regular un adecuado consentimiento informado. No pide al médico que oriente al paciente que los fito-cannabinoides no son drogas autorizadas por FDA ni hay estudios científicos suficientes para evaluar su efectividad ni peligros a corto ni largo plazo⁽⁵⁾. Eso no es ético en la medicina y podría ser ilegal en casos de daños relacionados al uso de estas mezclas de sustancias controladas. No menciona peligros específicos ni adicciones ni contraindicaciones de presentaciones como embarazo o lactancia⁽¹⁹⁻²⁵⁾ sino que se limita a ordenar la siguiente advertencia, “puede haber riesgos para la salud asociados al consumo de este producto”. Presenta el uso de cannabis como un medicamento científico y fácil de confundir por los pacientes como uno de primera línea en vez de algo experimental. El uso de cannabis en el embarazo puede afectar el desarrollo del cerebro del feto y su conducta al nacer afectando su capacidad de atención, de aprender y de resolver problemas⁽²⁶⁾. El uso frecuente de THC en adolescentes puede causar adicción 5 veces más probablemente que en un adulto⁽¹⁷⁾.
7. No define “medicinal” ni lo diferencia de la cannabis ilegal en términos de composición ni pureza de cannabinoides u otros ingredientes o contaminantes⁽¹⁴⁾ sino que usa el término “Cannabis Medicinal” en forma Industrial y genérica no científica, refiriéndose a cualquier parte de la planta y sus derivados y hasta a sus semillas. Eso crea confusión aun en profesionales y a los pacientes que le llaman cannabis medicinal a los cannabinoides purificados como si fuera lo mismo.
8. No define ni regula límites de pesticidas ni de hongos ni bacterias para poderse vender y usar el cannabis cruda ni sus derivados⁽¹¹⁾.
9. No define lo que es “cannabis expirado” pero prohíbe su venta⁽¹⁾. Así pone a riesgo de envenenamiento por aspergillus o por otras bacterias u hongos que usualmente contaminan esta planta⁽¹¹⁾.
10. No impide el uso de métodos de ingesta no dosificados (cruda, alimentos, vaporizador, inhalador, parches) y los ofrece como equivalentes a métodos dosificados y estandarizados (pastillas, gotas, aerosol sublingual) desprotegiendo de accidentes, convulsiones, sicosis, irritación e intoxicación.⁽¹⁴⁾ Los vaporizadores que propone el reglamento no son dosificados simplemente porque no existen aún en el mercado o son muy costosos. Al permitir el uso no dosificado desprotege del abuso e intoxicación de estas mezclas de sustancias al paciente e impide el posible uso científico y médico de estos.
11. No impide acaparar todas las licencias de la industria por personas u organizaciones con fines de lucro desmedido. Esto podría disparar el mercado negro de estas drogas. Se abre la posible entrega de todas las licencias disponibles para formar una industria del cannabis a personas y organizaciones con fines de lucro que puedan pagar y seguir el reglamento en vez de hacerlo a escuelas de medicina u organizaciones educativas o de investigación acreditadas nacionalmente⁽¹⁸⁾.
12. No impide ni regula anuncios ni publicidad desprotegiendo la sociedad de los intereses económicos de la industria que va a seguir normalizando su uso a

través de anuncios. El llamar durante los últimos 10 años el cannabis "medicinal" en los medios ha impactado a adolescentes tanto en Puerto Rico como en Estados Unidos viéndola como " inofensiva" y "medicinal". Esto se llama normalizar la sustancia y se relaciona al haber duplicado el número de usuarios adultos (y duplicando la adicción a cannabis en adultos) en Estados Unidos y adolescentes en Puerto Rico^(19, 20, 22). También se ha duplicado el uso de salas de emergencias por intoxicación con esta droga ⁽²⁰⁾ lo cual no ha ocurrido con otras sustancias.

13. No regula el almacenamiento ni dispensación de cannabis ni de cannabinoides estandarizados y purificados (como se hace con 100 o más sustancias controladas) sin usar farmacias ni farmacéuticos ⁽¹⁴⁾ sino por un "dispensador" (conocido en la industria del cannabis como "Bud Tender") sin cualificaciones ni entrenamientos mínimas en medicina requeridas para evaluar, recomendar, envasar y dispensar la preparación o cannabis. De esta manera el reglamento permite que sea el paciente el que escoge la forma de ingerir el cannabis. Siendo la Cannabis cruda la menos costosa y la más fácil de desviar a ser inhalada y siendo la inhalación la de mayor potencial adictivo y tóxico; desprotege la población y los adolescentes del desvío y reventa ilegal, y del uso no médico de la misma.
14. Habla de tratamiento de múltiples enfermedades como si fuese una sustancia para cada enfermedad y como si estas enfermedades fuesen las mismas.⁽¹⁾ Como indicamos previamente los más recientes repastos de estudios científicos no favorecen la efectividad de la cruda ni fumada-inhalada en ninguna de las indicaciones⁽²⁻⁷⁾ ni la necesidad de liberalizar el uso del cannabis ni de sus derivados en indicación y enfermedad alguna que dispone el reglamento. La cannabis no es una sustancia sino que se refiere a cientos de compuestos diferentes con diferentes concentraciones de unas 500 componentes y unas 100 sustancias cannabinoides también en diferentes concentraciones en cada parte de cada planta. Algunos cannabinoides como el tetra hydro cannabis (THC) actúa como agonista parcial y cambia su función de acuerdo a su concentración e interacción con otros cannabinoides. Al no haber especificidad ni dosis no podemos hablar de uso científico ni médico, ni siquiera experimental sino de usos artesanal o recreativo. Por otro lado el VIH- SIDA, Esclerosis Múltiple, Chrons, Fibromialgia, Alzheimer, Artritis, Epilepsia, Parkinson, Anorexia, Migraña, lesión del cordón espinal y hepatitis C, todas son síndromes (conjunto de síntomas médicos específicos o una patología

específica) con etapas de severidad y cuadros clínicos muy diferentes que requieren un tratamiento específico y controlado en cada etapa según la mejor evidencia científica disponible. Eso no es posible de realizar científicamente ni de una forma segura donde se reduzcan los riesgos de efectos adversos sin sistemas que no sean dosificados y estandarizados (esta ley permite el uso no dosificado). Sin dosis, la combinación de estos 500 componentes podría agravar cualquier enfermedad y crear otras enfermedades crónicas (por ejemplo adicciones). Para traer un ejemplo; el cannabidiol (CBD) podría en ciertas dosis debilitar o inhibir aún más el sistema inmunológico de pacientes con SIDA y el THC podría en ciertas dosis provocar esterilidad, convulsiones, sicosis o pánico. ⁽¹⁰⁾ Por eso la medicina solo favorece el uso dosificado de medicamentos guiados por la mejor evidencia científica disponible al momento de su aplicación.

15. No regula lo que se debe cobrar máximo por una evaluación inicial ni de seguimiento ni por la recomendación de acceso al cannabis poniendo a riesgo tanto al paciente como al médico a especular y al cobro y seguimiento desigual de esa evaluación y referido.
16. Comienza a certificar y autorizar el uso sin tener disponible en el mercado local los preparados estandarizados ni dosificados de forma científica de cannabinoides. Eso lleva a algunos médicos a recomendar concentrados de (CBD) y llamarle "Cannabis medicinal" y decirle que lo compren por internet o a personas que lo venden en PR sin estar sujetas ni ser autorizadas por el reglamento ni garantías ni protección al paciente de pureza ni contenido ni calidad.
17. Permite intercambio y venta de Cannabis cruda y de derivados entre dispensarios sin supervisión externa. Dice que esas transacciones deberán registrarse en programa de registro y rastreo de inventario. No establece quién ofrece ese entrenamiento ni establece inspección ni supervisión externa de dichas transacciones ni del registro ni aclara las consecuencias de violar esta regla. Eso expone al mercado negro y tráfico ilegal del Cannabis.
18. Un ejemplo de falta de validación científica del reglamento es el caso de comestibles: la validación del reglamento requiere (sin explicar porque ni poner referencias) que el comestible contenga 100 mg o menos de THC. Esta cantidad ingerida de THC puede poner a riesgo la salud de personas. Para poner un punto de comparación el THC del medicamento Marinol al haber sido estudiado y estandarizado

científicamente, tiene unas dosis recomendadas en una persona de 170 libras y 5 pies con 6 pulgadas con una BSA (área de superficie corporal) de 1.89 m cuadrados y va a requerir una dosis oral inicial de 4.2 mg por metro cuadrado o sea 7.84 mg cada 4 horas para aliviar las náuseas y vómito de una quimioterapia. Si ingiere el alimento con THC no va a sentir el efecto en varios minutos en lo que lo absorbe. Si sigue ingiriendo el alimento con 100 mg en varios minutos y no tiene desarrollada tolerancia al THC probablemente va a sufrir una intoxicación de THC con posibles síntomas adversos severos (ya sean de ansiedad, alucinaciones y problemas motores de coordinación entre otros) que pueden durar varias horas. Las visitas a salas de emergencias por el uso de cannabis han aumentado 100% entre el 2004 al 2011⁽¹⁰⁾. Los envenenamientos accidentales de menores de 10 años por comestibles y dulces con cannabis han aumentado más de 100% en el hospital de niños de Colorado desde el año 2008 al 2014 (aumento de 0 en 2009 a 14 al año en 2014)⁽¹⁾.

CONCLUSIONES:

¿Por qué el Departamento de Salud a través del reglamento 8766 no protege al paciente ni al médico impidiendo el uso de cannabis cruda ni prohibiendo métodos de ingesta no dosificados?

La posible explicación carece de fundamento científica, y médico. El reglamento 8766 por un lado prohíbe el uso fumado y a la misma vez provee cannabis cruda en grandes cantidades diarias y sin límites al contenido de THC ni regulaciones de supervisión externa adecuadas. Eso es peligroso y permite que el fin de lucro desmedido y la corrupción se sobrepongan a los derechos humanos a acceder a tratamiento, prevención y a promover la salud individual y pública. El CMCPR siempre ha estado a favor del uso dosificado, experimental y el uso compasivo de cannabinoides purificados diferenciándolos del cannabis crudo y fumado. A su vez hemos educado sobre la evidencia científica que con claridad recomienda evitar el uso del cannabis cruda y fumada y de formas no dosificadas de cannabinoides experimentales por los peligros a la salud individual y a la salud pública (en especial a los adolescentes) que conlleva. Igualmente favorecemos el controlar más el acceso a sustancias legalizadas; por ejemplo favorecemos el aumento a 21 años para poder consumir y el evitar que la industria de alcohol y tabaco anuncien sus productos. Favorecemos entre otras propuestas que en vez de anunciarse; estas industrias paguen impuestos adicionales para prevención y tratamientos científicos de las adicciones. Menos de uno

de cada diez personas con adicción o problemas de uso de sustancias recibe tratamiento científico haciendo que sus enfermedades y conductas aumenten en severidad y muchos terminen incapacitados y sobre utilizando (invirtiendo el escaso dinero disponible) en los costosos y menos efectivos sistemas de hospitales, salas de emergencia, cortes y prisiones del país^(17, 21, 22, 23). Estudios con la industria del alcohol y el tabaco indican una pérdida económica de 10 a 1 de lo recaudado en impuestos por las sustancias legalizadas versus los daños y gastos a la sociedad⁽¹²⁾. La mayor parte de esas pérdidas se reducirían si hubiera controles, reducción de daños y prevención-tratamiento basados en evidencia científica para la mayor parte de la población.❶

REFERENCIAS:

1. Lessons learned after 4 years of Marihuana Legalization; Reviewed by researchers from University of Colorado at December, John Hopkins University; Harvard Medical School, Children's Hospital Boston, University of Kansas; SAM; November 2016.
2. Clearing the Smoke on Cannabis Medical Use of Cannabis and Cannabinoids; Canadian Centre on Substance Abuse; 2014.
3. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential, February 2006; Substance Abuse Program, U of Montreal.
4. Narrative review of the safety and efficacy of marijuana for the treatment of commonly state-approved medical and psychiatric disorders KA Belendiuk et al; Addiction Science & Clin Pract. (2015)
5. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic non cancer pain; A Deshpande, MD, Canadian Family Physician, 2015.
6. Cannabinoids for Medical Use, A Systematic Review and Metaanalysis. PF Whiting, PHD JAMA. 2005.
7. Comprehensive Review of Medicinal marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache. EP Baron, DO. Eadache Curr 2015.
8. Cannabis and Cannabinoids; Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential; F. Grotenhem, MD, E. Russo, MD, 2002. Esto
9. ¿Puede el uso de marihuana afectar la habilidad de conducir? National Institute of Drug Abuse (nida y NIH), Sept, 2015.
10. Adverse Health Effects of Marijuana Use Nora D. Volkow, MD Etal, N Engl J Med 2014; 370:2219-27. DOI:10.1056/NEJMra1402309.
11. Allergenic Fungy and actinomycetes in smoking materials and their health implications. Kurup VP, et al, Mycopathologia, 1983.
12. Research Society on Alcoholism: Alcohol and Tobacco Tax and Trade; Bureau Annual Report 2011.
13. CANNABIS USE AND RISK OF LUNG CANCER: A CASE-CONTROL STUDY; Sarah Aldington 1, Eur Respir J. 2008 February.
14. Reglamento 8766 para el uso, posesión, cultivo, manufactura, producción, fabricación, dispensación, distribución e investigación del cannabis medicinal; Puerto Rico, 8 de julio de 2016.
15. Medical marijuana: ME Schatman, PhD, Feb. 06, 2015.oo.
16. Marijuana and medicine: Assessing the science base; Joy JE, Benson JA, Watson SJ; Institute of Medicine, Nat Acad Press, 1999.
17. Adolescent Substance Use: America's #1 Public Health Problem; Jun 2011, funded by: Legacy R Conrad N. Hilton Foundation Carnegie Corporation of New York Michael Alan Rosen

Foundation.

18. Drug Facts: Marijuana, NIH and NIDA, Revised Sept. 2015
19. Alerta a las familias sobre posibles daños por el uso de marihuana; Capítulo de Psiquiatría de Niños y Adolescentes del CMCPR con el Capítulo de PR de la Academia de Psiquiatría Americana; 2015.
20. Prevalence of Marijuana Use Among U.S. Adults Doubles Over Past Decade"; NIH; Oct. 21, 2015.
21. The effect of medical cannabis laws on juvenile cannabis use; L. Stoltenberg Etal; FIU, USA; International J of Drug Policy, 2015.
22. Uso de sustancias en escolares de PR; consulta Juvenil VIII 2010-2012, UCC.
23. Puerto Rico Substance Abuse Needs Assessment Program; 2002.
24. DEA waives registration requirements for CBD research, Dec.23,

2015; J Zinsmeister, jeff@learnaboutsam.org; +1 (415)680-3993.

25. US Policy Responses to Calls for the medical Use of Cannabis Wayne Hall, PhD, 2015.
26. Can Marijuana use during and after pregnancy harm the baby? NIH August 2016 web update.
27. Programa nacional de cuatro pilares integrados para la salud mental y las adicciones: Subcomité Científico CMCPR (Nov 2013).
28. Medical Marijuana: The State of the Science, Michael E. Schatman, PhD. www.edscape.com
29. Alerta sobre el Reglamento 155 (de 2015) que legaliza la marihuana cruda como su fuera un medicamento. Galenus; 2016, Editado por Arnaldo Cruz Igartúa, MD



Dr. Arnaldo Cruz Igartúa

Siquiatra

Presidente Sub-Comité de Violencia y Adicciones del Colegio de Médicos-Cirujanos de Puerto Rico

MONTEHIEDRA

MRI&CT CENTER

"Tu salud es tan importante
como la nuestra"

**Radiólogos
Sub-Especializados**

**Para que el deducible
no limite tu salud,
te ofrecemos alternativas.
PREGÚNTANOS**

**Desde junio 2016 comenzamos con horario
extendido de 5:00pm a 9:00pm de lunes a jueves
y viernes 5:00PM a 7:00PM con cita previa.**

- Aceptamos la mayoría de los planes médicos.
- Le ayudamos a tramitar la autorización de su estudio con su plan médico.
- El paciente puede estar acompañado por un familiar en el área de examen de MRI, de ser necesario.

SERVICIOS QUE REALIZAMOS:

- High Field MRI 1.5T
- Open MRI
- CT Scan Multislice
- Mamografía Digital
- Rayos X Digital
- Densitometría Ósea
- Sonografía General y Musculoesquelética
- Sonografías 2D, 3D y 4D

MONTEHIEDRA TOWN CENTER, PRIMER PISO (al lado de los cines) Suite 205, San Juan P.R.
Tel. 787.708.5000 / 5005 / 5008 Fax (787) 287.0799 / 708.5010
administracion@montehieraopenmri.com

El Impacto de Proyectos Educativos sobre Higiene de Manos para Profesionales de la Salud

Yiamira Oquendo Ocasio MD, Inés García-García, MD, Cleolfa Santana-Pérez, RN, MSN, Lourdes García-Fragoso MD

Resumen: Las infecciones son un problema importante en unidades de cuidados intensivos neonatales. Los neonatos son vulnerables a infecciones. Los organismos causantes de infección nosocomial comúnmente se transmiten por las manos de los médicos, enfermeras, terapeutas respiratorios y el personal del hospital. La higiene de las manos ha sido señalada como el procedimiento más importante en la prevención de infecciones nosocomiales. Sin embargo, el cumplimiento de higiene de manos entre trabajadores de salud sigue siendo bajo.

Métodos: Un proyecto institucional de mejoramiento de calidad de servicio. La primera fase consistió de un taller educativo a los profesionales de salud incluyendo: pre-prueba, conferencia educativa, capacitación y post-prueba. La segunda fase es un análisis descriptivo observacional de higiene de manos en la unidad de intensivo neonatal (NICU).

Resultados: 101 profesionales de la salud completaron las pruebas escritas. Las respuestas correctas pre y post sesión educativa fueron 79.7% y 91.2% respectivamente ($p < 0.01$). Todos los participantes pasaron la prueba práctica de lavado de mano. Los observadores anónimos documentaron 660 encuentros con pacientes. La técnica correcta de higiene de manos fue utilizada por: 95% de los médicos, el 76% de las enfermeras y el 56% de terapeutas respiratorios (RT). Los médicos utilizan principalmente higiene de manos a base de alcohol (95%) en comparación al personal de enfermería (51%) y terapia respiratoria (44%).

Conclusiones: Las sesiones educativas son exitosas en mejorar el conocimiento de higiene de manos. El demostrar competencia en un adiestramiento estructurado sobre la higiene de manos no garantiza el cumplimiento de la higiene de manos en el encuentro con el paciente. Institucionalmente se deben establecer estrategias que fortalezcan y faciliten el cumplimiento.

Summary: Health care associated infections persist as a major problem in most neonatal intensive care units (NICU). Neonates are susceptible to infection because their host defense mechanisms are not mature. Organisms causing nosocomial infection in NICU's are most commonly transmitted by the hands of physicians, nurses, respiratory therapists, and the other hospital personnel. Hand hygiene has often been single out as most important procedure in preventing nosocomial infections. Both WHO and CDC guidelines recommend healthcare workers wash their hands with soap and water when visibly dirty, on the other hand, alcohol-based hand hygiene is recommended for all other opportunities. However, hand hygiene compliance among health care workers remains low.

Retrospective study using data collected in the Hand Hygiene Project established in the University Pediatric Hospital during April to July 2015. This project was aimed to educate health professionals in the NICU about the proper ways of hand washing. They were evaluated with a written pre and post-test; and with a hand washing techniques competence evaluation. Anonymous observations were performed in the NICU to assess hand washing techniques.

Written tests were completed by 101 health professionals. Percent of correct answers was 79.7% pre-education sessions and 91.2% after ($p < 0.01$). All participants passed the hand washing practical test, confirmed using glow germ gel. Anonymous observations were performed on 529 patient encounters showing hand washing correct technique by 95% of physicians, 76% of nurses and 56% of respiratory therapists (RT). Physicians used mostly alcohol-based hand hygiene (95%). Nurses used soap and alcohol-based products at the same rate while RT's used soap somewhat more frequently (56%).

Educational sessions are successful in improving hand hygiene knowledge. Showing competence in a hand hygiene practical test does not guarantee compliance in real life encounters. New strategies to reach adequate compliance are needed. Staff continued reinforcement of these strategies is imperative.

TRASFONDO:

Durante generaciones la higiene de manos se ha considerado una de las medidas más eficaces utilizada en la prevención y control de las infecciones adquiridas en los hospitales. En el 1846 Ignáz Semmelweis, conocido como

el Padre del Control de la Infecciones, notó que la tasa de mortalidad era más alta en las mujeres en la etapa puerperal atendidas por estudiantes de medicina que aquellas mujeres que eran atendidas por las comadronas¹⁾. Semmelweis



estableció entre sus estudiantes el lavado de manos utilizando una solución de cloro diluido en el agua, y logró disminuir las muertes por infecciones en un mes de 18.3% a 2.2%. Durante la guerra de Crimea, Florence Nightingale observó que eran más las muertes por infecciones en los hospitales que los que morían en la guerra. Nightingale implementó varias estrategias basadas en el concepto higiene que lograron disminuir drásticamente las tasas de mortalidad por infecciones.

En el 2016, el control de las infecciones adquiridas en los hospitales sigue siendo un reto y la higiene de manos la mejor estrategia de prevención para el control de las infecciones. En los Estados Unidos se reportan más de un millón de infecciones adquiridas en los hospitales en pacientes que reciben tratamiento por otras causas (CDC, 2015). En Puerto Rico ha habido eventos de situaciones de emergencia epidemiológica en algunas instituciones hospitalarias relacionadas al control de las infecciones.

Los recién nacidos son especialmente susceptibles a infecciones debido a la inmadurez de su sistema inmune. En pacientes admitidos a la unidad de intensivo neonatal (NICU), la prematuridad, la pobre integridad de la piel, la utilización de catéteres endovenosos centrales y la nutrición total parenteral los hacen más vulnerables aun a infecciones bacterianas y por hongos.

METODOLOGÍA:

En el NICU del Hospital Pediátrico Universitario Dr. Antonio Ortiz, el Departamento de Enfermería y la Sección de Neonatología, Escuela de Medicina, UPR diseñaron un proyecto de mejoramiento de calidad de servicio para profesionales de la salud. El plan estratégico consistió de dos fases con una duración de cuatro meses. La primera

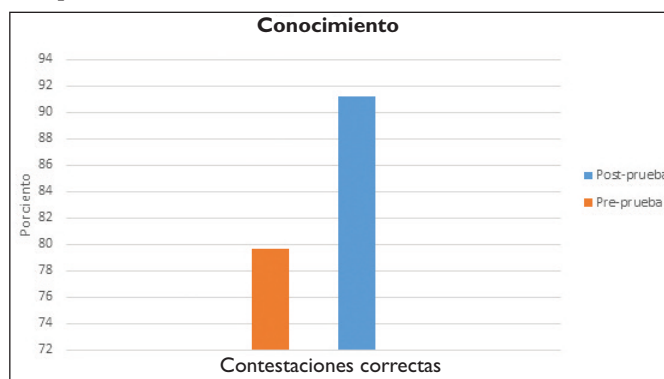
fase es de orientación y educación a los profesionales de salud que ofrecen cuidado al neonato en NICU. Las guías para profesionales de la salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), recomiendan lavarse las manos con jabón y agua cuando están visiblemente sucias, y utilizar como alternativa la higiene de manos a base de alcohol para otras circunstancias²⁾. Durante esta fase incluye: una pre-prueba para evaluar conocimiento, una conferencia enfatizando la importancia de la higiene de manos en el proceso de brindar cuidados al paciente, una capacitación utilizando la simulación y una post- prueba. La pre-prueba y post-prueba contenían 10 preguntas cada una.

La actividad de capacitación incluyó el uso de Glo Germ™ en forma de líquido. Este producto contiene ingredientes formulados para ser del mismo tamaño que las bacterias y, con el uso de una luz ultravioleta, simula los gérmenes, permitiendo una comprensión visible de la efectividad de la técnica apropiada para la higiene de manos.

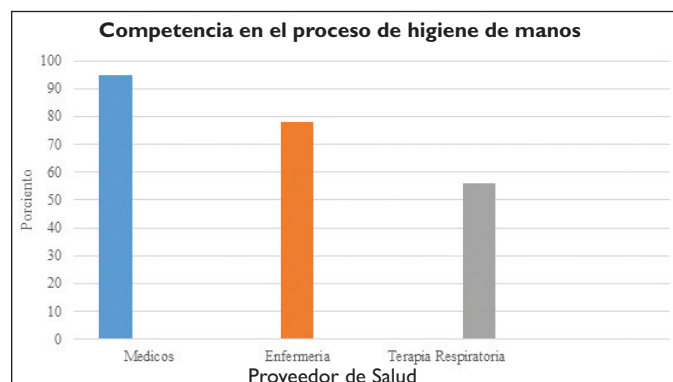
En la segunda fase, 5 evaluadores anónimos adiestrados en higiene de manos, observaron los encuentros de los profesionales de la salud en el NICU. Cada observador tenía un instrumento creado para el estudio el cual incluía: si se realizó el proceso de higiene de manos, el método utilizado, si el proceso fue adecuado y la clasificación del profesional que realizaba la intervención (terapeuta respiratorio, enfermería o médico). Se utilizó el Programa Statistix para el análisis de los datos.

RESULTADOS:

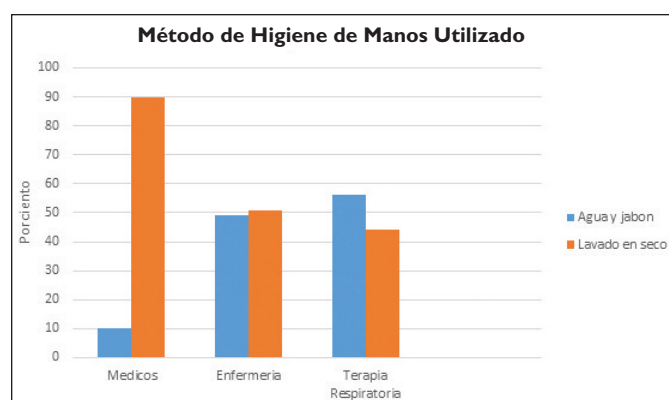
En la primera fase se incluyeron en el programa de mejoramiento un total de 101 profesionales de la salud. En la pre-prueba, para evaluar el conocimiento de los profesionales de la salud sobre la higiene de manos, el promedio de contestaciones acertadas fue de 79.7% y luego de la actividad educativa el promedio aumentó a un 91.9% ($p < 0.01$). Setenta y dos profesionales de la salud participaron en la capacitación de higiene de manos y completaron la simulación exitosamente. (Tabla 1)³



En la segunda fase se documentaron 660 encuentros con pacientes: 529 por enfermería, 84 por terapia respiratoria y 47 por médicos. Se identificó que un 5% del personal médico, 24% del personal de enfermería y un 44% de los terapeutas respiratorios no demostraban competencia del proceso de higiene de manos. (Tabla 2) ⁴



La mayoría de los médicos (95%) utilizan principalmente el método de higiene de manos con solución a base de alcohol (lavado en seco) en comparación al personal de enfermería (51%) y terapia respiratoria (44%). (Tabla 3)



CONCLUSIONES:

Las sesiones educativas implementadas lograron exitosamente mejorar el conocimiento sobre higiene de manos en los participantes. Demostrar competencia en un examen práctico de higiene de manos no garantiza el cumplimiento de la higiene de manos en el encuentro con el paciente. Se debe evaluar las prácticas y necesidades de los diferentes grupos de profesionales de la salud para desarrollar estrategias que promuevan el cumplimiento apropiado de las guías de higiene de manos. Las instituciones hospitalarias deben proveer a los proveedores de servicios de salud actividades educativas periódicas para mejorar el conocimiento sobre la importancia de la higiene de manos y las técnicas apropiadas a ser utilizadas. ❶

COLABORADORES:

Lourdes García-Tormos M.S., SLP, CCC, Denis Ruiz-Rivera, Darío Sanabria-Núñez, Noelia Morales-Cardona, Brandon Torres, Carla Fernández-Santos, Amara Guerrero, Cristina Mena, Viviana Rivera-Reyes

REFERENCIAS:

1. Barbara C.C. Lam, Josephine Lee, Y.L. Lau. Hand Hygiene Practices in a Neonatal Intensive Care Unit: A Multimodal Intervention and Impact on Nosocomial Infection. *Pediatrics* Vol. 114 No. 5 November 1, 2004 pp. e565 -e57: 10.1542/peds.2004-1107.
2. Ayse Karaaslan, Eda Kepenekli, Serkan Atici, et al. Compliance of Healthcare Workers with Hand Hygiene Practices in Neonatal and Pediatric Intensive Care Units: Overt Observation. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, Vol. 2014, pp 5-10.
3. Simone Scheithauer, MD, Jan Oude-Aost, Konrad Heimmann, MD, Helga Haefner, MD, et al. Hand Hygiene in pediatric and neonatal intensive care unit patients: Daily opportunities and indication-and-profession-specific analyses of compliance *American Journal of Infection Control and Epidemiology* 2011;39:732-737.
4. Judith A. Guzman-Cottrill. Infection Control Practices in the NICU: What is Evidence-based? *NeoReviews* (2010) 11, 419-425, doi: 10.1542/neo.11-8-e419.



Yiamira S. Oquendo-Ocasio, MD, FAAP, MPH

Catedrática Auxiliar
Recinto de Ciencias Médicas
Departamento de Pediatría, Sección de Neonatología

Clinical Trends and Diagnostic Interdisciplinary Approaches in Hispanics with Infective Endocarditis

Frántonny Mercado-Cabrera MD¹, Yearim Gutiérrez MD², Juan M. Aranda, MD FACC³

Summary: Data on infective endocarditis (IE) in Puerto Rico has never been reported. Our current perspective on has been extrapolated from studies in the medical literature^{1,2} about other ethnic populations. Variability in etiology, clinical presentation and outcomes have been described based on geographic location, population diversity and local ecosystem^{1,3}. Therefore, it is of outmost significance to establish if there are such differences in our Hispanic population.

Objectives: To create the database for IE in Puerto Rico and stratify this condition in terms of microbiological etiology, clinical presentation, hospitalization characteristics, disease progression and mortality. In addition, we compared our results with previous published studies⁴⁻⁷.

Methods: A multi-center retrospective study was conducted at the University District Hospital (UDH) and the Puerto Rico Cardiovascular Center (PRCC). The protocol for this study was submitted and approved by the Institutional Review Board of both institutions. Medical records from patients admitted from 2007 to 2013 to either hospital with a primary or secondary diagnosis of infective endocarditis were included.

Results: Over 200 medical records were reviewed by the authors. 62 patients fulfilled the inclusion criteria. There were 47 males and 15 females ($p < 0.05$). Intravenous drug use was chronic liver disease where frequently reported. Echocardiographic studies were performed in all patients with special emphasis in the evaluation of the cardiac valves. The tricuspid valve was the most commonly involved valve and the most commonly isolated organism was *Staphylococcus aureus*. Vancomycin was used in 47 (75.8%) patients as the initial therapy or after the blood culture result was available patients receiving more than one antibiotic. Most patients were discharged alive, with an in-hospital mortality rate of 10% (6 patients).

Conclusions: Infective endocarditis in Puerto Rico is most commonly caused by *Staphylococcus* infections in patients with native valves with a concomitant history of intravenous drug use or the presence of chronic liver disease. Endocarditis in Puerto Rico, independently of comorbidities is associated with a mortality of 10%, lower than the mortality reported in developed countries³.

Resumen: No se ha reportado en la literatura data sobre endocarditis infecciosa en pacientes Hispanos, derivando. Nuestros conocimientos sobre esta condición de información y estudios publicados en la literatura médica sobre otras etnias¹⁻³. Conociendo que pueden existir variaciones entre poblaciones hispanas, afroamericanas y anglosajonas¹⁻³, es de suma importancia documentar y analizar las diferencias, si existen para optimizar el diagnóstico y tratamiento de esta condición. En Puerto Rico nunca se ha estudiado data sobre endocarditis infecciosa.

Objetivos: Crear una base de datos sobre endocarditis infecciosa en Hispanos de Puerto Rico y estratificar la condición en términos de bacteriología, presentación clínica, respuesta clínica y mortalidad hospitalaria.

Métodos: Estudio multi-céntrico y retrospectivo realizado en el Hospital Universitario de Adultos (UDH) y el Centro Cardiovascular de Puerto Rico y el Caribe (PRCC). El protocolo para este estudio fue sometido y aprobado por el Institutional Review Board de ambas instituciones. Todos los expedientes médicos de los pacientes admitidos entre el 2007 y el 2013 a cualquiera de estos dos hospitales con un diagnóstico primario o secundario de endocarditis infecciosa fueron incluidos.

Resultados: Sobre 200 expedientes médicos fueron revisados por los autores. 62 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión 47 pacientes eran hombres y 15 féminas ($p < 0.05$). Uso de drogas intravenosas y enfermedad crónica de hígado. Estudios ecocardiográficos fueron realizados en todos los pacientes con énfasis particular en las válvulas cardíacas. *Staphylococcus aureus* fue el organismo aislado con más frecuencia. Vancomycin fue utilizado en 47 (75.8%) pacientes como terapia inicial o luego de obtener los resultados de los cultivos de sangre. La mayoría de los pacientes fueron dados de alta, con una mortalidad intrahospitalaria de 10%.

Conclusión: Endocarditis Infecciosa en Puerto Rico es mayormente causada por *Staphylococcus* en varones de escasos recursos económicos, con válvulas nativas y uso concomitante de drogas intravenosas o la presencia de enfermedad crónica de hígado. Endocarditis infecciosa en Puerto Rico, independientemente de las comorbilidades está asociado con una mortalidad de 10%, más bajo que la mortalidad reportada en países desarrollados³.

INTRODUCTION:

Infectious endocarditis (IE) is a relatively uncommon but potentially lethal disease occurring worldwide with a broad spectrum of initial presentations, pathogenesis and repercussions^{1,2}. The targets of therapy for these patients must be tailored since a multitude of factors affect their outcomes^{3,8}. Global difference in access to adequate healthcare, the complexity in terms of staff and medical equipment needed to quickly and effectively diagnose and treat IE, in addition to the variations⁵ in local pathogens and trends of antibiotic resistance can affect the time to diagnosis and available treatment options. Incidence of IE has been estimated between 3-7 cases per 100,000 persons per year^{2,8}. Contemporary publications have constantly documented mortality rates up to 20% and it is currently ranked as the 4th most common deadly infectious disease². Mortality rates of this disease however, have not changed significantly through the past decades despite advances in cardiac imaging and the development of newer generation antibiotics. In 2010, IE was associated with 1.58 million disability-adjusted life-years or years of healthy life lost because of death and nonfatal illness or impairment, placing a significant burden on individuals and institutions². In Puerto Rico, the most recent guidelines of the American Heart Association, in collaboration with the Infectious Diseases Society of America are being used as reference for diagnosis and management, since IE in our Hispanic population has not been studied^{2,5,9}. Based in our geographic location and heterogenic genetic templates and phenotypes, there may be differences in patient's clinical profile and outcomes, as compared to non-Hispanic whites and Afro-American patients in the mainland and other countries¹⁰. This study is the first to characterize and stratify the clinical presentation, etiology and outcomes of infective endocarditis in Hispanic patients in Puerto Rico.

METHODS:

Retrospective review of all medical records from patients admitted to UDH and PRCC with a primary or secondary diagnosis of IE, from years 2007 to 2013 was performed. The research protocol was submitted and approved by the Institutional Review Board of both institutions. 2007 was selected as the starting year since in 2007 electronic medical records were implemented in UDH. Adequate identification of the IE diagnosis was done utilizing the International Classification of Diseases Code in its 9th version.

Medical records with a primary or secondary diagnosis on admission coded as 421.1, 424.9, 112.81, 074.22, 424.91, 115.04, 424.99, 112.81 and 421.0 were selected for analysis.

The review was performed entirely by the same authors (FM and YG). From the charts that met inclusion and exclusion criteria (Table 1), the following data was collected: Hospital name, admission/discharge dates, date of birth, gender, insurance, comorbidities, blood culture results, antibiotics used for treatment, presence of prosthetic valve, type of valve involved and status at discharge (deceased or alive). Data was coded manually using a prepared data collection instrument and tabulated using Excel software.

Table 1

INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA

Inclusion Criteria

1. 1st or 2nd admission diagnosis of infective endocarditis
2. Echocardiographic confirmation of valvular vegetation
3. Inpatient treatment of infective endocarditis

Exclusion Criteria

1. Previous admission for infective endocarditis
2. Non-infective endocarditis
3. Unable to complete data collection instrument

Study data was then collected and managed using REDCap electronic data capture tools, hosted at University of Puerto Rico. REDCap (Research Electronic Data Capture) is a secure, web-based application designed to support data capture for research studies, providing 1) an intuitive interface for validated data entry; 2) audit trails for tracking data manipulation and export procedures; 3) automated export procedures for seamless data downloads to common statistical packages; and 4) procedures for importing data from external sources¹¹. P values less than 0.05 were considered significant.

RESULTS:

After reviewing over 200 medical records, 62 patients met the inclusion and exclusion criteria and were included in the study. Most of the medical records that did not meet the inclusion criteria had incomplete documentation or were readmissions for a condition other than endocarditis. It is important to acknowledge that some patients had more than one comorbidity and that all were tabulated in our database to provide adequate characterization of our study group. 24 (38.7%) patients were admitted to UDH, a 306-bed tertiary hospital where complicated patients from all over the island are referred and 38 (61.3%) patients were admitted to PRCC, a tertiary teaching cardiovascular center.

11 (17.7%) patients had private insurance, 48 (77.4%) patients had non-private (government insurance) and 3 (4.8%) patients had no medical insurance. There were 47 (75.8%) males as compared to 15 (24.2%) females ($p < 0.05$). Average admission length was 17 days, admissions varied from one to 74 days. Females had an average of 16 days as compared with 18 for males ($P > 0.05$). 39 (62.9%) patients had an admission of 20 days or less.

Intravenous drug use was reported in 31 (50.0%) patients and chronic liver disease in 21 (33.9%). IV drug use was most commonly associated with mitral valve endocarditis. Detailed report of documented comorbidities can be found in table 2. The most common isolated organism was Staphylococcus with 23 (37.1%) cases, while Streptococcus was less common with 4 (6.5%). Negative cultures were present in 20 (32.3%) cases and 1 (1.6%) patient had reported C. Albicans (Table 3). Vancomycin was the most used antibiotic, 47 (75.8%) patients, while Gentamycin was used in 35 (56.5%). All antibiotics reported in this study were used after the blood culture results became available, or if blood cultures were negative. Therapies were completed with these antibiotics providing clinical data of bacterial sensitivity trends.

Table 2

COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS

INTRAVENOUS DRUG ABUSE	31 (50%)
LIVER DISEASE	21 (34%)
HYPERTENSION	13 (21%)
RENAL FAILURE	13 (21%)
DIABETES MELLITUS	14 (23%)
AORTIC VALVE DYSFUNCTION	10 (16%)
MITRAL VALVE DYSFUNCTION	7 (11%)
RESPIRATORY FAILURE/COPD	6 (10%)
DEPRESSION	5 (8%)
HEART FAILURE	5 (8%)
TRICUSPID VALVE DYSFUNCTION	3 (5%)
MYOCARDIAL INFARCTION	2 (3%)
CANCER	2 (3%)
STROKE	2 (3%)
CEREBROVASCULAR DISEASE	2 (3%)
ATHEROSCLEROSIS	1 (2%)
CONGENITAL HEART DISEASE	1 (2%)

Table 3

FREQUENCY OF ISOLATED ORGANISMS IN BLOOD CULTURES

Blood Culture	Frequency
1. Staphylococcus	23 (37.1%)
2. Negative	20 (32.3%)
3. Not Reported	8 (12.9%)
4. Enterococcus	6 (9.7%)
5. Streptococcus	4 (6.5%)
6. Candida Albicans	1 (1.6%)

Prosthetic valve endocarditis was found in 8 (12.9%) cases (1 aortic and 7 mitral) in comparison with 54 (87.1%) cases of native valve endocarditis. In native valves, the tricuspid valve was the most commonly involved valve with 19 (35.2%) cases, mitral involvement was found in 18 (33.3%) patients, aortic in 16 (29.6%) and pulmonary in 2 (3.7%).

Most patients were discharged alive 56 (90%), the in-hospital mortality rate was 10%. The causative organism in 5 out of the 6 deaths were Gram (+) cocci. These were also responsible for IE in 3 patients with prosthetic valves and 30 others with native valves.

DISCUSSION:

The epidemiology of IE has certainly changed in the past half century with the availability of newer antibiotics, the dramatic reduction of rheumatic fever and continuous advancements of modern surgical techniques^{1,2,9}. Despite these, the global incidence of IE has not decreased. In fact, an increase in incidence of IE in patients without structural heart disease has been reported, mostly due to an increase of intravenous drug use, hemodialysis catheters and central venous lines placed for prolonged periods of time¹. 50% of patients in our series had objective evidence of intravenous drug use. It should be mentioned that all cases included in our series had unequivocal evidence of endocarditis such as a clinical diagnosis and objective evidence of valvular vegetations¹⁰. Increased patient longevity has also played an important role in the changes seen in the epidemiology of IE with an increase in the mean age at diagnosis, from around 35 years before the antibiotic era. to over 50 years in recent reports¹²⁻¹⁸.

IE incidence remains relatively low with 3 to 7 cases per 100,000 person-years^{2,8} in developed countries. IE incidence rate in our Hispanic population was <3 cases per 100,000 person-years. Possible explanations are the strict inclusion criteria, specifically the echocardiographic diagnostic imaging and the exclusion of patients with the

diagnosis of IE made after admission. The number of Hispanic patients with IE in our institutions could be higher, since we did not include those with hospital acquired IE. We are aware that the diagnosis of IE is very challenging for the clinician in the emergency room due to its multiple initial presentations and that its diagnosis is not always done before admission ¹⁹.

Our incidence of Streptococcal IE is very low (6.5%); consistent with data published in the literature ^{2,17}. Recent studies have established that inpatient mortality remains high between 11-20%, depending on patient's comorbidities, especially if heart failure is present and availability of cardiac imaging and surgery on site ^{5,13,14}. Our inpatient mortality rate of 10% reflects aggressive antibiotic management, immediate availability of cardiac imaging procedures and surgical intervention when necessary. Although data from surgical intervention in our series was not analyzed, a significant number of patients admitted to PRCC underwent surgical procedures.

Therefore, a clinical profile of Hispanic patients with IE could be established; low socioeconomic status (over 85% were insured by the government or had no medical insurance), IV drug users (50%), with an infection by Gram + Cocci (>50%), and valvular vegetation (100%), many had history of chronic liver disease (34%). These findings indicate that an underserved Hispanic population is at highest risk of developing this condition ^{17,18}. Staphylococcus infection has also been described as the most common pathogen causing IE in developed countries ^{1,4}. This fact is of great significance since it has been documented that Staphylococcal infections are deadlier than non-staphylococcal infections ^{17,19} and cause more frequent and longer hospitalizations, increasing the burden on the healthcare system ²⁰⁻²³. Our findings showed that most patients hospitalized for more than 20 days (17 patients) had Gram + Cocci infection as compared to 4 patients with negative blood cultures. In accordance, five of the six patients that died during the hospitalization were infected with Gram (+) Cocci.

Vancomycin was used in 47 (75.8%) patients, being the most frequently used antibiotic: in part due to the high prevalence of methicillin resistant Staphylococcus Aureus in our community ¹⁶, closely followed by gentamycin in 35 (56.5%) and rifampin in 8 (12.9%) cases. More than one antibiotic was used in 39 patients due to the synergistic effect or because another infection was being treated concomitantly. Recent guidelines recommend against the use of combination antibiotic therapy in patients with

native valve endocarditis by Gram (+) Cocci (with some exceptions), since there is no reduction in cardiac complications, mortality and duration of bacteremia ². We conducted the first study in Hispanics with IE in Puerto Rico and provided valuable description on its clinical profile. Several limitations were present as inherent to all retrospective studies. The information required was not always available. The exclusion of hospital acquired endocarditis may have underscored the true incidence of endocarditis in Puerto Rico. The sample size is relatively small. statistical analysis of small sub groups cannot be performed. Since both institutions are tertiary referral centers, most cases of endocarditis were referred from other institutions and could have received antibiotic therapy before admission accounting for the number of negative blood culture reports.

CONCLUSION:

The organisms causing IE are similar in frequency in Hispanics from Puerto Rico when compared with other developed countries ^{17,19}. Antibiotic use is also similar and mortality rates are probably lower as compared with other series ^{3,16,22}. IV drug use is a significant comorbidity higher than reported in the literature ^{16,20,22}.

CONCLUSIÓN:

Los organismos causantes de endocarditis infecciosa en Puerto Rico, así como los antibióticos utilizados para tratar la condición en conjunto con las características de hospitalización son similares a los países desarrollados. La mortalidad intra-hospitalaria es igual o menor, mientras que el uso de drogas intravenosas es una comorbilidad mucho mayor a la reportada en la literatura. ●

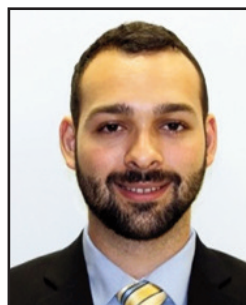
CONFLICT OF INTEREST:

None to Disclose.

REFERENCES:

1. Abramczuk E, S. J. (2015). Twenty-Year Experience in the Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. PLoS ONE, 10(7): e0134021.
2. American Heart Association. (2015). Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation, September 2015. Circ.AHAjournals.org.
3. Bannay A, H. B.-S. (2011). The impact of valve surgery on short- and longterm mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? Eur Heart J, 32:2003-15.
4. Benito N, M. J. (2009). Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. Ann Intern Med., 150(9):586-94.

5. Bin Abdulhak A, B. L. (2014). Global and Regional Burden of Infective Endocarditis, 1990-2010. A Systematic Review of the Literature. *Global Heart*, 9:131-143.
6. Castillo JC, A. M. (2000). Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart*, 83: 525-530.
7. Correa de Sa DD, T. I. (2010). Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clinic Proceedings*, 85:422-426.
8. Duk-Hyun Kang, M. P.-J.-H.-H.-C. (2012). Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis . *The New England Journal of Medicine*, 366:2466-2473.
9. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr;30(4):633-8. Epub 2000 Apr 3.
10. Harris P, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde J, Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009 Apr;42(2):377-81.
11. Khaled A, A.-N. K.-A. (2010). Clinical Features and Outcome of Infective Endocarditis in Yemeni Patients Treated With Empirical Antibiotic Therapy. *Heart Views*, 11(1): 2-9.
12. Kiefer T, P. L. (2011). Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA*, 306:2239-2247.
13. Lalani T, C. C. (2010). Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation*, 121:1005-1013.
14. Morales-Torres L, R. S. (2015). Outcome of Decolonization Therapy in a Hospital in Southern Puerto Rico. *PR Health Sci*, 34(4): 182-188.
15. Murray CJ, V. T. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380:2197-2223.
16. Netzer R, A. S. (2002). Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart*, 88: 61-66.
17. Noskin GA, R. R. (2005). The burden of Staphylococcus aureus infections on hospitals in the United States: an analysis of the 2000 and 2001 Nationwide Inpatient Sample Database. *Arch Intern Med*, 165(15):1756-61.
18. Ortega J, G. D. (2004). Update on Infective Endocarditis. *PRHSJ*, 293-300.
19. Rubin RJ, H. C. (1999). The economic impact of Staphylococcus aureus infection in New York City hospitals. *Emerg Infect Dis.*, 5(1):9-17.
20. Selton-Suty C, C. M.-L. (2012). Preeminence of Staphylococcus aureus in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clin Infect Dis*, 54:1230-9
21. Sy RW, K. L. (2010). Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*, 1890-7.
22. W, B. (2006). Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Prevalence and Risk Factors. *Journal of Athletic Training*, 41(3):337-340.



Author:
Frántonio Mercado-Cabrera, MD
 Assistant Professor of Medicine
 UPR-Medical Science Campus
 School of Medicine Department of Medicine
 P.O. Box 365067
 San Juan, Puerto Rico 00936-5067
 f.mercadocabrera@gmail.com

1. Yearim Gutierrez MD, Internist Private Practice
2. Juan Aranda, MD FACP, FACC
 Clinical Professor of Medicine University of Puerto Rico
 Medical Sciences Campus.

New York City Outbreak of Legionnaire's Disease: A chance to reflect...

Wilfredo J. Cruz Pérez, MD; Francisco J. Díaz Lozada, MD, FACP; Jorge Bertrán Pasarell, MD; Reihaneh Derafsh, MD

Resumen: El reciente brote de Legionelosis (2015) que afectó a cientos y terminó con la vida de 12 personas, se convirtió en el más letal en la historia de la ciudad de Nueva York. Por varios días la magnitud del incidente fue desconocida, lo que llevó a oficiales de la ciudad a comenzar una amplia investigación a través de toda la ciudad. Al concluir, se descubrió que las torres de enfriamiento, estructuras de aire acondicionado que comúnmente se encuentran en los edificios modernos, fueron el foco primario de infección. Noticias de este evento han acaparado la atención internacional, por lo que sería prudente que durante este tiempo reflexionemos sobre la importancia de esta condición. Concientizando a nuestra sociedad con la expectativa de prevenir una situación similar.

Summary: The recent outbreak of Legionnaire's Disease (2015) that claimed 12 lives and affected hundreds more, is the deadliest recorded in New York City's history. The sheer magnitude of the situation was unknown for several days, which prompted the launch of a city wide investigation into the matter. The cooling towers air conditioning structures found in many modern buildings, were identified as the main culprit. With news of this tragedy reaching the international community it seems befitting to re-examine the relevance of this disease, encouraging awareness within our community in the hope of preventing a similar situation in the near future.

Keywords: Legionella, Outbreak, Awareness

INTRODUCTION:

In July 10, 2015 the South Bronx became the site of what is now the largest recorded outbreak of Legionnaire's Disease in New York City's history. Since then, state officials reported a total of 12 deaths and over 133 patients ^(1,4) linked to the airborne bacterial infection. After a full blown investigation was launched, the historic Opera House Hotel's cooling towers were identified as the primary source of the outbreak. These cooling structures are frequently found on the roof tops of many modern buildings. They are responsible for the dissipation of the heat generated in the air conditioning unit. The warm and moist environment found within these systems, provided an ideal environment for the bacteria to flourish in, which eventually led to the colonization of the air ducts, which the pathogen used as its primary means of spread.

BACKGROUND:

Legionnaire's disease is caused by a bacterium known as Legionella Species, of which Legionella Pneumophilia is the most common etiologic agent (80% of events)^(2,3).

The disease earned its name after the events of 1976, when the American Legion, a military veterans association,



gathered at the Bellevue-Stratford Hotel in Philadelphia, Pennsylvania for the 200th anniversary of the Declaration of Independence⁽²⁻³⁾. Of the 2,000 plus members in attendance, 221 Legionnaire's fell ill with a mysterious flu like sickness that ultimately claimed 34 lives. The disease was linked to a previously unknown organism that ended up receiving the name of Legionnaire's, in honor of those first reported cases.

This very same bacterium is also associated with a similar but clinically milder infection known as Pontiac Fever⁽⁴⁾.

TRANSMISSION:

The vast majority of Legionnaire's infections arise from the inhalation of microscopic water droplets contaminated with the bacteria. These droplets can originate from air conditioning units, cooling towers, water fountains, hot tubs, recreational pools or any other water source⁽⁴⁾. While the disease itself is not transmissible from person to person, the Center for Disease and Control (CDC) reports that annually more than 20% of all Legionnaires cases are linked to travels⁽²⁾. This suggests that a single infected source, can potentially lead to a more wide spread problem. There were no reported cases on the island stemming directly from the New York City outbreak. However, Puerto Rican's account for a whopping 23% of the Bronx's total population⁽¹⁾. If we were to add the thousands that fly in and visit both metropolitan cities every day, it could certainly explain if a similar situation ever arises in the island.

Furthermore, on 1988, a group of researchers from the University of Puerto Rico published an article which reported the isolation of several organisms from various municipal building's cooling towers⁽²⁾. Among these, *Legionella Pneumophila* was identified, the very same pathogen linked to the New York City outbreak.

SIGNS AND SYMPTOMS:

Of the signs and symptoms associated with this disease cough, fever, malaise, headache, chest pain or shortness of breath, none are specific for Legionnaire's, which is why a detailed history and high degree of clinical suspicion is always warranted. Among the epidemiologic risk factors linked to the infection are smoking, Diabetes Mellitus, 50 or more years of age, immune system disorders, or hepatic failure.

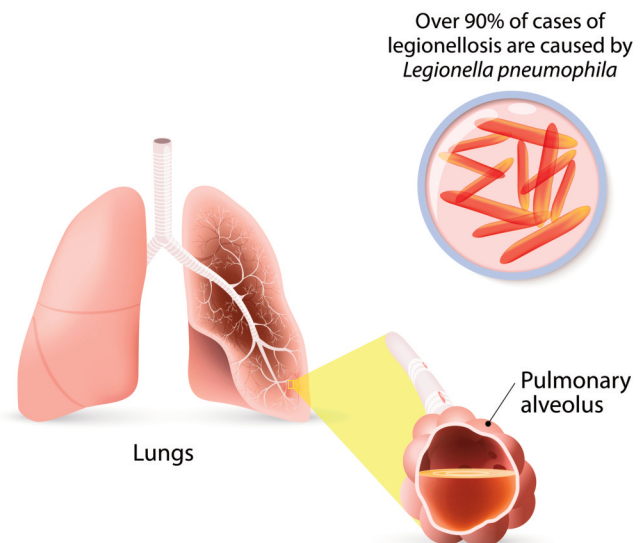
It is also important to recall that several cases are reported every year in the critically ill or mechanically ventilated populations in our hospitals. These patients are particularly

susceptible to the detrimental effects of this pathogen if not diagnosed and treated within a timely fashion.

DIAGNOSIS:

As physicians we have an array of tools at our disposal to aid us in the diagnosis of Legionnaire's Disease. Among these are the sputum culture, the urinary antigen, the genetic assay testing and serology. Of the previously mentioned, the most practical and effective is the urinary antigen. The results are readily available within the same day, it is inexpensive and antibiotic administration does not alter the results. Apart from this it boasts a respectable specificity and sensitivity, surpassed only by the sputum culture. However, while the culture is extremely specific, it is heavily operator dependent and conclusive results can take up to a week to be available. Serology and genetic assays, while very good tools, they are simply not as sensitive or as specific as the previously listed. All of these tools in addition to a detailed history are vital for the stratification of patients according to their risks and need for treatment.

Legionnaires' disease



TREATMENT:

Whereas most cases of Pontiac's Disease often do not require any treatment, Legionnaire's Disease requires prompt identification and early management. The mortality associated with untreated immunocompromised patients can be as high as 50%. Current guidelines recommend the use of intravenous respiratory Fluoroquinolones (Moxifloxacin or Levofloxacin), or Azithromycin on high risk, hospitalized patients for a period of no less than 5-14 days, in addition to the respiratory and vascular support they might require.

Immunocompromised patients can see this period extended, to ensure the complete resolution of the illness. Healthy individuals in the other hand, can be safely treated with oral Azithromycin or Tetracyclines⁽³⁾.

CONCLUSIONS:

While it is certainly very encouraging to acknowledge that no major outbreaks of Legionnaire's Disease have ever been reported in the island, it is imperative that our local authorities and medical community be aware of the very real possibility of a Legionnaire's outbreak. Concomitant travel to areas of high exposure to water droplets from air conditioning units should always be weighed in when assessing patients with respiratory involvement. The screening of areas of high incidence, the proper chlorination of susceptible bodies of water, the regularly scheduled maintenance of air conditioning structures, and the use of disposable masks are just some of the adjustments we could make in the hopes of identifying and possibly preventing new cases of Legionnaire's. So if a similar situation ever arises within our community, we would be ready. 📌

Wilfredo J. Cruz Pérez, MD
Rotatory Internship Program at Hospital Auxilio Mutuo
Email: WillJCruzMD@gmail.com

Contributors:

Francisco J. Díaz Lozada, MD, FACP
Program Director, Rotatory Internship

Jorge Bertrán Pasarell, MD
Infectious Disease Department

Reihaneh Derafsh, MD

REFERENCES:

1. Bauman, K. J. (2010, April 15). Profile of the Puerto Rican Population in United. Retrieved August 21, 2015, from ResearchGate: http://www.researchgate.net/profile/Kurt_Bauman/publication/265352166_Profileof_the_Puerto_Rican_Population_in_United_States_and_Puerto_Rico_2008/links/54f9b1f90cf29a9fbd7c4f7b.pdf
2. Center for Disease Control and Prevention (CDC). (2013, February 5). Legionella (Legionnaires' Disease and Pontiac Fever). Retrieved August 20, 2015, from Center for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/legionella/clinicians.html>
3. Dedicoat, M., M. D. and Venkatesan, P, .M. D. (1999). The treatment of Legionnaires' disease. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 747-752.
4. Negron-Alvira, A., Perez-Suarez, I.&Hazent, Terry C. (2008). Legionella spp. in Puerto Rico Cooling Towers. Applied and environmental microbiology, 2331-2334 .
5. NYC Gov. (2015, september 29). Legionnaire's Disease. Retrieved october 1, 2015, from NYC.Gov Legionnaire's Disease: <http://www1.nyc.gov/nycresources/legionnaires-disease.page>



Wilfredo J. Cruz Pérez, MD
Chief of Interns
Rotatory Internship
Program at Hospital Auxilio Mutuo
Email: WillJCruzMD@gmail.com



Francisco J. Díaz Lozada, MD, FACP
Program Director,
Flexible Internship
Hospital Auxilio Mutuo



Jorge Bertrán Pasarell, MD
Infectious Disease Department
Hospital Auxilio Mutuo

Menopausia Prematura

Rubén L. Mercado Vargas MD, FACOG, NCMP

INTRODUCCIÓN:

La definición de Menopausia Prematura es cuando la Menopausia ocurre antes de los 40 años. A partir de los 40 años se llama Menopausia Temprana⁽¹⁾. La Menopausia Prematura implica una condición permanente y la Disfunción Ovárica Prematura puede ser de carácter transitorio. Ambas se enfocan de forma similar.

La incidencia en la población de la Menopausia Prematura es de 1%. Algunas veces se conoce la razón. Por ejemplo, puede ser secundario a cirugía (remover los ovarios), Radioterapia o Quimioterapia⁽⁴⁾.

En la Menopausia Prematura los cambios y síntomas tienden a ser marcados en comparación con la Menopausia Natural. Por esta razón las recomendaciones, definiciones y protocolos de tratamiento⁽²⁾ que usamos en las pacientes de Menopausia Natural no los debemos de usar en pacientes de Menopausia Prematura. Por ejemplo, en pacientes mayores de cuarenta años se define Menopausia como la ausencia de menstruación por un año. En Menopausia Prematura no tenemos que esperar un año para hacer el diagnóstico y en algunos casos las pacientes todavía tienen menstruación al momento del diagnóstico.

Para el diagnóstico lo más importante es el historial y examen físico. Debe existir una alteración en la menstruación que puede ser un atraso o una alteración en el ciclo menstrual de por lo menos cuatro meses de duración. La mayoría de las pacientes presentan síntomas vasomotores como los calentones, sudoración excesiva, insomnio, labilidad emocional y tienden a ser marcados. Se confirma el diagnóstico con dos niveles altos de FSH con un mes de separación. Se debe ordenar inicialmente pruebas de Función tiroidea y niveles de Prolactina.

FACTORES ETIOLÓGICOS:

Una vez confirmado el diagnóstico se pueden considerar otros estudios para definir la etiología. Por ejemplo, Cariotipo, Pruebas Adrenales, Sonograma Pélvico.

El tiempo nos ayuda a definir el diagnóstico en otras

situaciones donde no es tan obvia la etiología. Muchos casos de Disfunción Ovárica Prematura pasan a Menopausia Prematura ya de carácter permanente.

Se prefiere usar el término Disfunción Ovárica Prematura al término Fallo Ovárico Prematuro que usábamos en el Pasado, por las posibles implicaciones emocionales o la confusión que puede traer clínicamente.

Dentro de las Causas de Disfunción Ovárica podemos distinguir Enfermedades Genéticas, Desórdenes Autoinmunes, Problemas Metabólicos o Enzimáticos y Casos Idiopáticos.⁽²⁾

En las Enfermedades Genéticas^(5,7,8) vemos las anomalías del Cromosoma X, y otros genes. Se han identificado varios polimorfismos asociados a la Disfunción Ovárica Prematura pero todavía no se conoce la etiología. Se ha sugerido desarrollar marcadores de estos cambios genéticos para desarrollar pruebas para identificar temprano las pacientes que eventualmente podrían desarrollar la Disfunción Ovárica Prematura.

Algunos Desórdenes Autoinmunes pueden estar asociados a Hipotiroidismo, Insuficiencia Adrenal e Hipoparatiroidismo. Otras condiciones asociadas pueden ser Diabetes, Myasthenia Gravis, Artritis, Lupus y algunas infecciones (paperas, VIH).

En los casos quirúrgicos cabe resaltar que no siempre es secundario a remover los ovarios. Hay casos reportados al remover el útero o un quiste de ovario y se sospecha que puede ser secundario a un compromiso de la circulación al ovario.

ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO:

El tratamiento debe ser individualizado. Si nos enfocamos en las pacientes de Menopausia Prematura la Terapia Hormonal Sustitutiva es el tratamiento de elección. En estas pacientes el tratamiento puede ser de dosis más altas o por más tiempo de lo recomendado en los protocolos para Pacientes de Menopausia Natural. En las pacientes con

Disfunción Ovárica Prematura que deseen un embarazo deben ser referidas a un Subespecialista para considerar la Donación de Óvulos. Otras técnicas han sido utilizadas como la estimulación del ovario con gonadotropinas, la inyección intracitoplasmica de espermatozoides.

En pacientes de cáncer que van a recibir quimioterapia o radioterapia y que desean futuros embarazos también se beneficiarían de una evaluación al Subespecialista para considerar orientación y obtener folículos preventivamente que será utilizado posteriormente⁽⁹⁾.

Otras consideraciones en la evaluación y tratamiento incluyen la función sexual⁽³⁾. Los cambios en satisfacción, lubricación, orgasmo y dolor tienden a ser marcados en este grupo de mujeres más jóvenes al compararlas con pacientes de función hormonal normal. Algo curioso es que en la mayor parte de los estudios el deseo sexual no se afecta.

Se debe ofrecer orientación y evaluación mental porque muchas pacientes presentan problemas emocionales relacionados a los cambios que presenta la Menopausia Prematura.

CONCLUSIONES:

Cabe mencionar que la paciente de Menopausia Prematura está expuesta a factores de riesgo de mortalidad como los

niveles altos de colesterol y LDL desde mucho más jóvenes y se debe enfocar esto en el tratamiento⁽⁶⁾. Otro factor de riesgo es la Osteoporosis que se presenta más temprano en estas pacientes.❶

REFERENCIAS:

1. Menopause Practice, a Clinician's Guide 5th Edition pp 12- 20, 2014.
2. ACOG Committee Opinion Number 605 July 2014 POF in Adolescents and Young Women, Jul. 2014.
3. Marcal Bueno et. al., Sexual Function in Woman with POF, Menopause Vol. 18 No. 3 pp 262-266, Mar. 2011.
4. Gordon et. al., POF and body composition changes with adjuvant chemotherapy for breast cancer, Menopause Vol. 18 No. 11 pp 1244- 8, Nov. 2011.
5. Tartagni et. al., Case Report, Menopause Vol. 18 No. 8 pp 932- 934, Aug. 2011.
6. Gulhan et. al. , Serum lipid levels in woman with POF, Menopause Vol. 19 No. 11 pp 1231-1234, Nov. 2012.
7. HyungChu et. al., Association of MTHFR 677 and TSR/TS polymorphisms with POF, Menopause Vol. 19 No. 11 pp 1269- 1265, Nov. 2012.
8. Jung, et. al., Epistasis between polymorphisms in PCSK 1 and DBH is associated with POF, Menopause Vol. 21 No.11 pp 1249- 1253, Nov. 2014.
9. Elgindy, et. al. Protecting Ovaries During Chemotherapy Through Gonad Suppression, Obstetrics and Gynecology Vol. 126, No. 1 pp 187-19, Jul. 2015.



Rubén L. Mercado Vargas MD,
FACOG, NCMP
Ginecólogo en Práctica Privada

Edwardo Ramos Cortés, MD

Se me ha encomendado resumir y hacer unos comentarios sobre el artículo “Quality of Care for White and Hispanic Medicare Advantage Enrolees in the United States and Puerto Rico” que fue publicado recientemente en la Revista JAMA 2016. El propósito del trabajo es comparar la calidad de cuidado de los pacientes blancos e hispanos que residen en Estados Unidos y los puertorriqueños que viven en la isla de Puerto Rico acogidos a los programas de Medicare y de cuidado dirigido Medical Advantage (MA). Se incluyeron pacientes representativos de los tres grupos tomando los datos del año 2011. Los datos se analizaron utilizando el instrumento conocido como “Healthcare Effectiveness Data and Information Set” (HEDIS). Este instrumento es utilizado por más del 90% de los planes médicos en Estados Unidos para medir el rendimiento en las dimensiones de cuidado y servicios médicos. El mismo permite comparar parámetros clínicos entre diferentes planes médicos. Se evaluaron 17 variables que incluían calidad de cuidado en pacientes diabéticos, enfermedades cardiovasculares, cernimiento de cáncer y el uso apropiado de medicamentos de mantenimiento.

El estudio incluyó 267,016 pacientes residentes en Puerto Rico, 6,289,376 pacientes blancos y 795,039 hispanos, todos residentes en Estados Unidos. Al analizar los datos no se encontró diferencia en la calidad ofrecida a los pacientes hispanos y blancos residentes en Estados Unidos. Sin embargo se encontraron diferencias en el cuidado de los pacientes hispanos residentes en Puerto Rico. El análisis estratificado de pacientes hispanos de Puerto Rico demostró una calidad de cuidado médico inferior en 8 medidas comparativas con los hispanos en los Estados Unidos. La magnitud en la disparidad de los hispanos de Estados Unidos comparada con los pacientes en Puerto Rico varían en las siguientes áreas; las mayores diferencias se observaron en el uso de medicamentos para el

tratamiento de enfermedad coronaria, artritis reumatoide, enfermedad obstructiva broncopulmonar, diabetes y la terapia usada para disminuir LDL. Estas observaciones son consistentes con los resultados de estudios previos que encontraron diferencias en la prestación de servicios médicos en Puerto Rico comparado con los Estados Unidos. Hay que enfatizar que en este estudio no se comparó la prestación de servicios entre pacientes con Medical Advantage (MA) y Medicare tradicional (MT). Por lo tanto, no podemos concluir que por ser MA el servicio es de inferior calidad que MT. Sería interesante hacer este estudio comparativo entre MT y MA.

Otro aspecto importante en este estudio es que no se informó cuáles eran las especialidades de los médicos que prestaron los servicios y que estaban a cargo de los pacientes en Puerto Rico y Estados Unidos. Ejemplo: si eran internistas, médicos de familia o generalistas. Los autores discuten la diferencia en términos de reembolso de pago en Puerto Rico, comparado con los mismos servicios en Estados Unidos. En Puerto Rico se reembolsa el 60% de lo que se paga en los Estados Unidos.

Los Autores enfatizan la reciente disminución (2016) de 11% a los planes Medicare Advantage en Puerto Rico comparado con un aumento de 3% a los planes Medicare Advantage en los Estados Unidos. Por lo tanto afirman que va a hacer muy difícil para los médicos de Puerto Rico cumplir con los parámetros de cuidados preventivos para la población de la Isla.

En resumen tenemos que hacer más con menos, aunque se pueda interpretar que los cuidados de salud son deficientes en Puerto Rico comparado con los Estados Unidos, tenemos que ser objetivos y decir que estamos trabajando con un presupuesto mucho menor, por lo tanto no estamos comparando variables económicas similares.❶



Edwardo Ramos Cortés, MD

Catedrático
Departamento de Medicina Física,
Rehabilitación y Salud Deportiva
Universidad de Puerto Rico,
Recinto de Ciencias Médicas

Un Sistema de Salud sin Conflictos Ético-Morales

Enrique Vázquez Quintana, MD

La Reforma de Salud cumplió en octubre de 2016 veintidós años de establecida. Desde sus comienzos se identificaron varios problemas que no fueron corregidos. Las estadísticas vitales más recientes del Departamento de Salud demuestran que la longevidad de la mujer y el hombre puertorriqueño no ha mejorado mucho. La inversión de sobre \$30 billones de dólares en esos veintidós años no ha producido beneficio alguno para nuestra población. La Reforma de Salud consumía inicialmente \$1.3 billones anuales. Para el año 2015-16 el costo fue de \$2.7 billones. El Departamento de Salud requiere de otros fondos para administrar varios. Centros de Salud que fueron cerrados luego de ser privatizados. Pero lo insólito es que ASEM aporta \$2 millones al año para pagarles a los médicos que prestan sus servicios en esos centros. Por otro lado, la Reforma de Salud ha sido dañina al señalarse los actos de corrupción y la venta de influencias al vender a precios reducidos los Centros de Diagnóstico y Tratamiento y que dieron lugar a la convicción de algunos políticos y empresarios.

La Reforma de Salud bajo el concepto de manejo dirigido y capitación transfirió el control económico de los servicios de salud para los pobres, que estaban en mano de sectores sin fines de lucro, a compañías aseguradoras con fines de lucro. La capitación, además, le impone al médico un conflicto ético-moral en la relación médico-paciente. La Reforma se mercadeó demagógicamente como de libre selección; la realidad es que esto es totalmente falso. El paciente es tratado sólo por los médicos que componen su grupo de Reforma en particular. Bajo la Reforma se limita el acceso a los especialistas, se reduce la autonomía del profesional y se cambia el poder decisorial de los médicos y hospitales hacia las corporaciones privadas. La Reforma ha afectado los programas de adiestramiento de los médicos y estudiantes de medicina; ha sobrecargado los servicios médicos en el Centro Médico de Puerto Rico; ha dado lugar a un aumento en los casos de responsabilidad profesional médica; a resultado en programas de prevención deficientes, y se ha afectado la economía de los municipios. El gobierno actual no tiene una política pública de salud clara y coherente. Temen perder los votos y no ser reelectos si hacen cambios mayores a la Reforma de Salud. Aparte de la satisfacción del paciente es muy difícil evaluar los resultados de esta Reforma de Salud. La satisfacción del paciente no es equivalente a una



buena calidad de servicio. Los servicios de salud se racionan, se le niega el servicio a muchos pacientes y se ha creado una población que se calcula en alrededor de 280,000 que no cualifican para la tarjeta de salud, pero que tampoco tienen recursos económicos suficientes para comprarse un plan médico privado. La reforma de salud no tiene incentivo para salir de la pobreza, sino que perpetúa la dependencia. Lo que ocurre es que el médico limitará el servicio pues ya recibió de antemano el pago en su totalidad; por lo tanto, mientras menos servicios rindan, mayor será su ganancia.

Cualquier plan de salud debe colocar al paciente primero. Un sistema de salud justo y equitativo debe cumplir con los siguientes parámetros: proveer acceso universal y básico a todos los ciudadanos sin imponerle cargas excesivas; el servicio debe ser aceptable a los pacientes y a los proveedores; debe ser portátil e integrado. El servicio debe ser económicamente viable, se debe distribuir equitativamente la carga de racionar los servicios y debe proveer un incentivo para aspirar a un sistema de salud mejor. Debe, además, proveer las facilidades para la educación y el adiestramiento de un número adecuado de proveedores de servicios de salud. También debe facilitar la investigación biomédica en cuanto a los costos y la calidad de los servicios provistos.

El sistema de salud anterior le brindaba al paciente un acceso garantizado a los servicios de salud, proveía una cubierta básica, el racionamiento era uniforme, el servicio siempre favorecía al paciente, los hospitales estaban disponibles para atender la educación médica y de otros profesionales de la salud, el presupuesto estaba incluido y la facultad médica tanto del sector privado como del público era la misma en los hospitales de distrito de las regiones. El Departamento de Salud post reforma se limitaría a atender las siguientes áreas: salud ambiental, registro demográfico, salud materno-infantil, estadísticas vitales, emergencias médicas, acreditación de facilidades de salud, acreditación de profesionales de la salud y educación y promoción de la salud. Se suponía que después de establecida la Reforma de Salud se legislará para resolver los problemas de responsabilidad profesional médica y que se trabajara con la modificación de los estilos de vida de nuestros ciudadanos. La legislación para resolver los problemas de responsabilidad profesional médica fue realmente precipitada por la falta de servicios de cirujanos, ortopedas, neurocirujanos,

obstetras y cirujanos plásticos pero no ha sido atendida. Los cambios en los estilos de vida y la prevención en salud han comenzado recientemente.

En el sistema de salud que se ha desmantelado, los políticos y los administradores racionaban los servicios. Bajo el sistema actual, los médicos primarios y las compañías aseguradoras son los que racionan los servicios. El médico portero (gatekeeper) es el responsable por el racionamiento de los servicios a la población médico-indigente del país. La utilización de hospitalistas por parte de los planes médicos ha sido perjudicial para los pacientes y es inmoral de parte de esos médicos.

Es evidente que el sistema anterior era más justo y razonable que el actual sistema de manejo dirigido y capitación. Para optimizar el sistema vigente hay que eliminar el concepto de capitación. Se debe establecer un sistema de pagador único para los pacientes pobres del país y para los médicos primarios. Se deberá retomar los hospitales regionales para ser administrados por las escuelas de medicina existentes. Se establecerían cuatro Centros Académicos Universitarios Regionales. Donde no haya escuelas de medicina los hospitales serán administrados por juntas de gobierno de la comunidad. Estos hospitales serán utilizados para la enseñanza de los médicos y otro personal de la salud.

Los Centros de Diagnóstico y Tratamiento recibirán fondos del municipio y del Departamento de Salud y serán administrados por juntas comunitarias. En los CDT's se establecerá el registro demográfico, las estadísticas vitales, el programa de salud ambiental, el programa WIC (Women and Infant Care), la educación y promoción de la salud y el manejo de emergencias médicas. ❶



Enrique Vázquez Quintana, MD
Ex-Secretario de Salud de Puerto Rico

Nuevos cambios, nuevas oportunidades

INMEDIATA Health Integrated Solutions

La evolución en la industria del cuidado de la salud no se detiene. En un mover constante, el gobierno federal y el local, en conjunto con las agencias que regulan las operaciones clínicas y administrativas de esta industria, buscan adaptarse a las necesidades de los pacientes a la luz de las exigencias actuales.

La mayoría de estos cambios llevan años gestándose. Por ejemplo, en el 2009 se estableció la Ley de Tecnología de la Información para la Salud Económica y Clínica (HITECH*). Esta ley vino a modificar la Ley HIPAA establecida en el 1996, al añadir nuevos requisitos de seguridad para proteger la privacidad y seguridad de la información de salud del paciente.

La Ley de Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible, mejor conocida como Affordable Care Act, u Obamacare, firmada en el 2010, persigue ampliar beneficios, controlar costos y proporcionar un mejor sistema de servicios de salud. Un resultado de esta ley fue la creación del Programa de Calificaciones por Estrellas Medicare**, para calificar el desempeño de las aseguradoras y garantizar la calidad de los servicios ofrecidos a los afiliados de los planes Medicare Advantage. Además, tan recientemente como en el 2015, todos los médicos tuvieron que adaptar sus procesos y sistemas de oficina al nuevo sistema de codificación de condiciones y procedimientos ICD-10.

Si bien estas transiciones tienen el propósito de beneficiar a todos los pacientes y a los involucrados en su cuidado, también es cierto que a corto plazo han generado retos significativos a nivel individual y colectivo. Debido a estos y muchos otros cambios, la práctica médica ya no sólo se enfoca en el cuidado clínico, sino que también debe integrar a sus operaciones diarias un número de labores administrativas, mayor inversión de tiempo y recursos. A esto se unen los recortes que afectan la industria, la complejidad del sistema de servicios, y la fiscalización y auditorías más exigentes a causa del aumento en fraude, pérdida y abuso.

Con el fin de transformar el sistema de compensación de Medicare al médico, el Congreso Federal estableció la ley conocida como Medicare Access and CHIP Reauthorization Act (MACRA). Esta ley, firmada en el 2015, promueve la compensación a los médicos por brindar servicios de mayor calidad, en contraste con simplemente ofrecer más servicios, y establece dos vías de pago: “Merit-based Incentive Payment System” (MIPS) o “Alternative Payment Models” (APM). Además, integra los diversos programas existentes para realizar reportes relacionados con las métricas de calidad en un solo sistema. Cada año, el Congreso de los Estados Unidos ha estado aprobando medidas temporeras para evitar añadir recortes en los pagos a los médicos. Si no hubiera sido por la aprobación

de esta ley, los recortes habrían alcanzado 21% el año pasado. La Ley MACRA representa un aliciente al derogar el complicado sistema de compensación al médico vigente hasta el presente. Sus disposiciones entran en efecto en el 2017, con el comienzo de ajustes en pagos y bonificaciones en el 2019. Por tanto, es esencial que los proveedores de servicios de salud se informen adecuadamente de los pormenores de elegibilidad, desempeño y sometimiento de datos y reportes. Todo médico debe preguntarse si su práctica está preparada para el futuro y cuáles ajustes debe realizar.

Entre las posibles soluciones para cumplir con las nuevas disposiciones, se encuentra aplicar a la práctica los beneficios de herramientas con base tecnológica, como el Revenue Cycle Management (RCM). RCM es el proceso que maneja la administración del ciclo de ingresos. Este proceso financiero, incluye todas las funciones administrativas y clínicas que brindan apoyo a la captura, gestión y cobro de ingresos por los servicios brindados a los pacientes. Un sistema efectivo de RCM implica beneficios sustanciales en la rentabilidad de la práctica médica al:

- Integrar los datos y aplicaciones en la oficina médica, con el servicio de expertos en codificación y facturación.
- Reducir significativamente el tiempo de someter reclamaciones, el tiempo de pago de las mismas y denegaciones.
- Mejorar sustancialmente la precisión en la codificación bajo los nuevos códigos ICD-10. Esto incide en una mejor precisión de resultados en el Factor de Ajuste de Riesgo (RAF Score) y en las medidas del Programa de Calificaciones por Estrellas Medicare.
- Mejorar aspectos de cumplimiento, con menos penalidades y mayores incentivos.
- Recopilar datos, análisis y reportes de métricas en tiempo real.
- Simplificar los procesos administrativos del médico y su personal, lo que se traduce en más tiempo de calidad para atención directa al paciente.
- Aumentar el control de las finanzas.

Exhortamos a todos los proveedores de servicios de salud a informarse de las disposiciones de la nueva Ley MACRA y de las herramientas para ayudar a que sus operaciones mantengan el nivel de calidad esperado, con mayor efectividad financiera.

*Por sus siglas en inglés.

** Medicare evalúa los planes a base de un sistema de calificación de 5 estrellas. Las calificaciones por estrellas son calculadas cada año y pueden cambiar de un año al otro. Para más información sobre la calificación de Estrellas, puede referirse a www.medicare.gov.

El Bisturí

Mario Loyola, MD

On the article, An Epstein Barr Not So Temporal After All: (A case report by Liriano et.al.). I would also consider the Melkersson-Rosenthal syndrome. Facial paralysis: occurs in the minority of those patients and the occasional improvement with steroids may in fact constitute recurrences of the facial swelling, which includes the entire half-face in addition to the lip area. There is recent evidence that titers of IgG4 are elevated in the majority of patients during the acute phase. The granulomatous biopsy findings include IgG4 positive plasma cells and lymphocytes together with fibrosis. The patient's favourable response to high dose steroids is also a feature of the Melkersson-Rosenthal syndrome. I would recommend measuring blood level of IgG4 as baseline data and during any recurrences. Look for IgG4 plasma cells in any biopsy material and monitor the patient for any peripheral facial paresis and recurrences of the facial swelling. The Melkersson-Rosenthal syndrome may in turn herald Crohn's disease, sarcoidosis and IgG4- related diseases. ①



Mario Loyola, MD
Child and Adult Neurologist
Clinical Professor of Neurology
and Pediatrics
University of Puerto Rico
School of Medicine

Instrucciones para los Autores

JOURNAL of the College of Physicians Surgeons of Puerto Rico, La revista oficial del Colegio de Médicos Cirujanos de Puerto Rico. Es una Revista científica publicada cada tres (3) meses. (Cuatro (4) veces al año. Solo serán considerados los artículos que cumplan estas instrucciones. Aceptamos solo documentos digitales. *JOURNAL of the College of Physicians Surgeons of Puerto Rico* acepta para publicación artículos relativos a medicina, cirugía y las ciencias afines. Igualmente acepta artículos especiales y correspondencia que pudiera ser de interés general para la profesión médica. Se requiere que los autores se esfuercen en perseguir claridad, brevedad, e ir a lo pertinente en sus escritos, no importa el tema o formato del manuscrito. El artículo, si se aceptara, será con la condición de que se publicará únicamente en la revista. Al recibir un escrito o material para publicación, el autor representado en el material le confiere al Colegio derecho de reproducción de dicho material en cualquier publicación que el Colegio estime pertinente; con la condición que el nombre del autor se exponga en todo uso.

Después que el Artículo se recibe en la Oficina Editorial, se repasa inmediatamente por la Junta Editora. Si se ha cumplido con todas las instrucciones para publicación, se asignan dos (2) árbitros independientes de la misma especialidad para evaluar el contenido del artículo. Los árbitros tienen instrucciones específicas de analizar críticamente el contenido del artículo, hacer recomendaciones y asignar prioridad para publicación. Los árbitros tienen la potestad de recomendar que el artículo no sea publicado siempre y cuando presente por escrito sus objeciones. Los reportes de los árbitros se discuten en la reunión mensual de la Junta Editora y se envían al autor representado para incorporar las recomendaciones hechas en el artículo. Una vez se incorporen las recomendaciones en el artículo la decisión final para publicación se hace por la Junta Editora.

FORMATO:

Textos: Word (doc) u Open Office (odt), solamente. Letra arial 12 regular, texto justificado, espacio simple, doble espacio entre párrafo. Títulos en negrita. Fotos, ilustraciones, tablas, gráficos: Archivos jpg, pdf. No los incrustes en los archivos de texto, envíelos por separado y ponga el texto la referencia donde va cada uno.

DESTINO:

Solo se aceptaran trabajos por correo electrónico: equiles@colegiomedicopr.org

INSTRUCCIONES GENERALES:

1. Deberá incluirse lo siguiente: título, nombre de autor(es) y su grado (ejemplo MD, FACP), foto de autor(es), ciudad donde se hizo el trabajo, el hospital o institución académica, patrocinadores del estudio y si un artículo ha sido leído en alguna reunión o congreso, así debe hacer constar como una nota al calce.
2. El artículo debe comenzar con una breve introducción en la cual se especifique el propósito del mismo. Las secciones principales (como por ejemplo: materiales y métodos) deben identificarse con un encabezamiento en letras mayúsculas negritas (bold).
3. Artículos referentes a resultados de estudios clínicos o investigaciones de laboratorios deben organizarse bajo los siguientes encabezamientos: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión, resumen (en español e inglés), reconocimiento y referencias.
4. Artículos referentes a estudios de casos aislados deben organizarse en la siguiente forma: introducción, materiales y métodos si es aplicable, observaciones del caso, discusión, resumen (en español e inglés), reconocimiento y referencias.
5. Nomenclatura: debe usarse los nombres genéricos de los medicamentos. Podrán usarse también los nombres comerciales, entre paréntesis, si así se desea. Se usará como preferencia el sistema métrico en pesos y medidas.
6. Un resumen no mayor de 250 palabras en estudios clínicos y no mayor de 150 palabras en reporte de casos o reseñas. Debe incluir los puntos principales que ilustren las substancias del artículo y la exposición del problema, método, resultado y conclusión. El mismo debe estar escrito en inglés y en español.

El Colegio de Médicos Cirujanos de Puerto Rico NO ASUME RESPONSABILIDAD ALGUNA POR LA AUTORIA de un escrito, materiales o contenido sometido al Colegio para publicación; toda responsabilidad por derecho recae sobre la persona (natural o jurídica) que se represente ante el Colegio como autor de la información. SI UN MATERIAL PUBLICADO POR EL COLEGIO RESULTA PROVENIR DE OTRA FUENTE QUE NO ES AQUELLA QUE SE REPRESENTÓ ANTE EL COLEGIO COMO AUTOR DE LA MISMA, EL COLEGIO NO SERÁ RESPONSABLE DE DICHA FALSA REPRESENTACION, DISPONIÉNDOSE QUE AQUEL QUE PRESENTÓ EL MATERIAL PARA PUBLICACIÓN INDEMNIZARÁ AL COLEGIO POR CUALQUIER DAÑO QUE SE CAUSE.

La Revista es citada en la plataforma electrónica de Latindex y ha sido sometida para evaluación y certificación de Pubmed.

Instructions for the Authors

JOURNAL of the College of Physicians Surgeons of Puerto Rico, The official magazine of the Puerto Rico College of Physicians and Surgeons is published every 3 months. We will only consider for publication articles that meet these requirements. We only accept digital documents.

JOURNAL of the College of Physicians Surgeons of Puerto Rico publishes articles on medical, surgical, and related science topics. We also consider special articles and correspondence that may be of interest to the medical profession. Authors are asked to be clear, concise, and to the point in their writing. Articles are published under the condition that they only be published in *JOURNAL of the College of Physicians Surgeons of Puerto Rico*. Authors should be aware that articles published in our magazine may be reproduced, along with the author's name, in any and all other College of Physicians Surgeons media now known or hereafter developed.

After the article is received in our editorial office, it is immediately read by one of the members of the editorial board. If all instructions for publications are met, the article is assigned to two independent outside reviewers of the same specialty with specific instructions to critically analyze the article, present recommendations and assigned a priority for publication. It may also be rejected for publication by the outside reviews. The reviewers are discussed in the monthly meeting of the Editorial Board and referred to the corresponding author for incorporation in the article. Once the recommendations have been incorporated, the final decision for publication is made by the Editorial Board.

FORMAT:

Texts: Microsoft Word (doc) or Open Office (odt) only. Arial 12 font, regular, justified text, single space, double space between paragraphs. Titles in bold.

Photos, illustrations, tables, graphics: jpg files, pdf. Send these as an attachment separate from text files, and include in the text the reference to each image. Do not embed jpg or pdf files in text files.

DESTINATION:

We will only consider articles emailed to: equiles@colegiomedicopr.org

GENERAL INSTRUCTIONS:

1. Articles must include: title, author's name, degree (e.g. MD, FACP), photograph of the author, city where the study or work was done, and hospital or academic institution sponsoring the study. If the article has been read at a meeting or conference, this must be stated in a footnote.
2. The articles must begin with a brief introduction starting with their objective. Main sections, such as materials and methods, should be identified in bold, capital lettered heading.
3. Articles on clinical trial results or laboratory research need to be organized under the headings: introduction, materials and methods, results, discussion, summary (in English and Spanish), acknowledgements, and references.
4. Articles on isolated case studies should be organized under these headings: introduction, materials and methods if applicable, observations, discussion, summary (in English and Spanish), acknowledgements and references.
5. Nomenclature: Use generic names of medications. If you wish to mention trade names, please place these in parenthesis. The metric measurement system is preferred.
6. Abstracts should not exceed 250 words for clinical trials, and 150 words for case reports or reviews. The main points should include problem, method, results, and conclusion. The summary needs to be in English and Spanish.

The College of Physicians Surgeons of Puerto Rico CLAIMS NO RESPONSIBILITY FOR AUTHORSHIP of writings, material, or content submitted for publication. All responsibility lies with the person or entity that represents to the College as author. IF MATERIAL PUBLISHED BY THE COLLEGE ARISES FROM A SOURCE OTHER THAN THAT REPRESENTED TO THE EDITING BOARD, THE COLLEGE WILL NOT BE HELD RESPONSIBLE FOR SUCH FALSE REPRESENTATION. THE INDIVIDUAL WHO SUBMITS THE WRITING RELEASES AND INDEMNIFIES THE COLLEGE FROM ANY DAMAGES CAUSED.

The Journal is cited in Latindex and has been submitted for review at Pubmed.

SALUDCOOP

TU COOPERATIVA DE PROVEEDORES

Fundada el 26 de Agosto del 2007



Es una Cooperativa de Servicios cuyos fines y propósitos son el poder ofrecer el servicio médico al costo más bajo, garantizándole a sus socios una fuente de trabajo estable e ingresos adecuados por su trabajo.

SALUDCOOP es una Cooperativa de Proveedores formada el 26 de Agosto del 2007 y que opera al amparo de la ley 239 de Sociedades Cooperativas.

Requisitos para la Admisión de Socios

1. Presentar una solicitud de ingreso ante la Junta de Directores, en formulario prescrito por la Junta.
2. Suscribir por lo menos veinticinco (25) acciones de la cooperativa, de \$25.00 cada una, pagaderas al contado o en plazos mensuales, dentro del año de ingreso, de las cuales el 50% serán pagaderas durante el primer mes.
3. Tener capacidad legal y cumplir con los requisitos de la Ley, las Cláusulas y este Reglamento.
4. No tener intereses económicos en conflicto con la Cooperativa.
5. Mostrar interés genuino en los fines y propósitos de la Cooperativa y sus proyectos.
6. Ser médico Colegiado del Colegio de Médicos Cirujanos de PR.
7. Suscribir un mínimo de 10 acciones anuales en los años subsiguientes a su ingreso.

Naturaleza, Fines y Propósitos

La naturaleza de esta Cooperativa es de Servicios. Se dedicará a proveer servicios médicos para toda la población que lo requiera, dentro del áreas en las cuales sirva. Esta cooperativa se organiza con los siguientes fines y propósitos:

1. Ofrecer Servicios de salud de la más alta calidad al más bajo costo posible, que satisfaga las necesidades y expectativas de los pacientes y esté al alcance de toda la población.
2. Ofrecer a los socios proveedores de estos Servicios de salud una compensación justa y razonable, así como otros beneficios de acuerdo a su patrocinio, según dispuesto en la Ley de Cooperativas.



**Para más información puede comunicarse al (787) 751-5979.
P.O. Box 70169 San Juan, Puerto Rico**

NOTA: Estamos reclutando médicos para trabajar en Sala de Emergencias en los Centros del Municipio de San Juan. Llamar al (787) 218-2921.

PROTEGE A PUERTO RICO DEL ZIKA



RECONOCE LOS SÍNTOMAS
PROMUEVE LA PREVENCIÓN
REPORTA LOS CASOS
HABLA SOBRE LOS
ANTICONCEPTIVOS



Estado Libre Asociado de Puerto Rico
Departamento de Salud

www.salud.gov.pr

Este anuncio no es sufragado por fondos federales ni públicos.



PRcontraelZIKA



@PRcontraelZIKA



Nuestra dirección postal cambió.
Ahora es la siguiente. Anótala.

**COLEGIO DE
MÉDICOS CIRUJANOS
DE PUERTO RICO
PO BOX 70169
San Juan, PR 00936**

Tel. 787-751-5979

Fax 787-281-7669

info@colegiomedicopr.org

www.colegiomedicopr.org

trabajando para ti...

COLEGIO DE MÉDICOS-CIRUJANOS DE PUERTO RICO
PO BOX 70169
SAN JUAN, PR 00936

CHANGE SERVICE REQUESTED

PRESORTED
STANDARD
US POSTAGE PAID
SAN JUAN PR
PERMIT NO. 2461