

Diagnóstico de vías accesorias ocultas mediante la administración de adenosina en ritmo sinusal

CARLOS LABADET, ALEJANDRO VILLAMIL*, CESAR CACERES MONIE, SERGIO PINSKIT, FERNANDO DI TOMMASO, MARIO FITZ MAURICE

RESUMEN

Introducción

La utilidad de la adenosina para poner de manifiesto la conducción retrógrada de vías accesorias ocultas durante el ritmo sinusal no se ha descrito previamente. Los pacientes portadores de vías accesorias ocultas poseen con cada impulso normal una conducción retrógrada hacia las aurículas a través de la vía anómala, que no se pone de manifiesto debido a la refractariedad de esas estructuras. La adenosina, administrada durante el ritmo sinusal, prolonga el tiempo de conducción nodal que permite la recuperación de la vía accesoria y la aurícula y pone de manifiesto la retroconducción ventriculoauricular en los registros intracavitarios y, en la mayoría de los casos, en el electrocardiograma (ECG) de superficie.

Material y métodos

Se estudiaron 12 pacientes con taquicardias paroxísticas supraventriculares mediadas por vías accesorias ocultas sometidos a procedimientos de ablación por radiofrecuencia exitosos. Una vez mapeada su ubicación y comprobada la ausencia de conducción anterógrada, durante el registro permanente de los electrogramas intracavitarios y del ECG en ritmo sinusal, se administraron 12 mg de adenosina en bolo endovenoso y se evaluó la presencia de retroconducción auricular (ecos).

Resultados

Diez pacientes presentaron vías accesorias ubicadas en la pared libre del ventrículo izquierdo y dos en el septum. En 10 de los 12 (80%) se apreciaron un total de 20 ecos (1-4 por paciente) con un tiempo promedio de aparición de 9,4 seg. Se observó la prolongación de los ciclos sinusales de 588 ± 88 mseg a 652 ± 69 mseg ($p < 0,05$) y de los intervalos AH de 73 ± 13 mseg a 114 ± 33 mseg ($p < 0,001$). En 7 de los 9 trazados ECG analizables, la onda P retrógrada se visualizó en el ECG de superficie. En dos casos hubo inducción espontánea y autolimitada de taquicardia supraventricular luego del eco. Un paciente presentó bloqueo AV completo asintomático de 4 segundos.

Conclusiones

En el 80% de los pacientes analizados, la administración de adenosina endovenosa en bolo permitió observar la retroconducción hacia la aurícula a través de la vía accesoria en forma de ecos auriculares durante el ritmo sinusal. Esta activación se pudo visualizar en el 77% de los ECG. REv ARGENT CARDIOL 1999; 67: 589-596.

Palabras clave Vías accesorias ocultas - Adenosina - Taquicardia supraventricular

INTRODUCCION

La adenosina es un nucleósido con potente efecto depresor de la conducción a nivel del nódulo auriculoventricular (AV), propiedad que la convierte en un

fármaco sumamente eficaz para interrumpir las taquicardias paroxísticas supraventriculares (TPS). (1, 2) En cerca del 50% de los casos estas arritmias involucran la presencia de vías accesorias que configuran

Sección Electrofisiología, Servicio de Cardiología, Hospital Francisco Santojanni, Buenos Aires

* Para optar a a Miembro Titular SAC

t Director, Arrhythmia Device Clinic, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, USA

Trabajo recibido para su publicación: 2/99 Aceptado: 8/99

Dirección para separatas: Dr. Carlos Labadet, Ramón L. Falcón 6651, Buenos Aires, Argentina - [E-mail: clabadet@sinectis.com.ar](mailto:clabadet@sinectis.com.ar)

el síndrome de Wolff-Parkinson-White. En los ECG de estos pacientes en ritmo sinusal puede observarse una onda delta como expresión de la preexcitación anterógrada, aunque en muchas ocasiones ésta es sólo mínima o incluso está ausente. En esta última circunstancia, la administración de adenosina endovenosa demostró que al lentificar la conducción del nódulo AV puede poner de manifiesto la preexcitación ventricular y facilitar su diagnóstico. (3) No obstante, existe un grupo de pacientes con ausencia total de preexcitación anterógrada, incluso durante la administración de adenosina endovenosa, que configuran el síndrome de Wolff-Parkinson-White oculto, donde la vía accesoria (VA) conduce únicamente del ventrículo hacia la aurícula. En estos pacientes, cada impulso sinusal se propaga por la aurícula y llega a la VA, donde la conducción se bloquea debido a sus particulares características electrofisiológicas. (4) La activación ventricular se establece a través del sistema de conducción normal para llegar en forma retrógrada a la VA, la que no logra retroconducir debido a que se encuentra, al igual que la aurícula, en período refracta-

rio (Figura 1A). La posibilidad de evidenciar la retroconducción de estas vías mediante la inducción farmacológica de ecos auriculares en ritmo sinusal no se ha investigado previamente. La administración de adenosina endovenosa produce una ralentización de la conducción nodal que otorgaría el tiempo necesario para que la aurícula y la VA terminen sus períodos refractarios. En estas condiciones, cuando el impulso sinusal llega al ventrículo, tanto la vía accesoria como la aurícula se encuentran fuera del período refractario, lo cual hace posible la retroconducción auricular como una onda P retrógrada (eco) en los registros intracavitarios y en el ECG de superficie (Figura 1B).

El objetivo de nuestro trabajo fue el de evaluar la capacidad de la adenosina para desenmascarar la retroconducción de vías accesorias ocultas durante el ritmo sinusal en pacientes con antecedentes de taquicardias paroxísticas supraventriculares, en quienes la presencia de un haz anómalo oculto fue documentada durante un procedimiento de ablación por radiofrecuencia.

Esta simple prueba farmacológica con adenosina

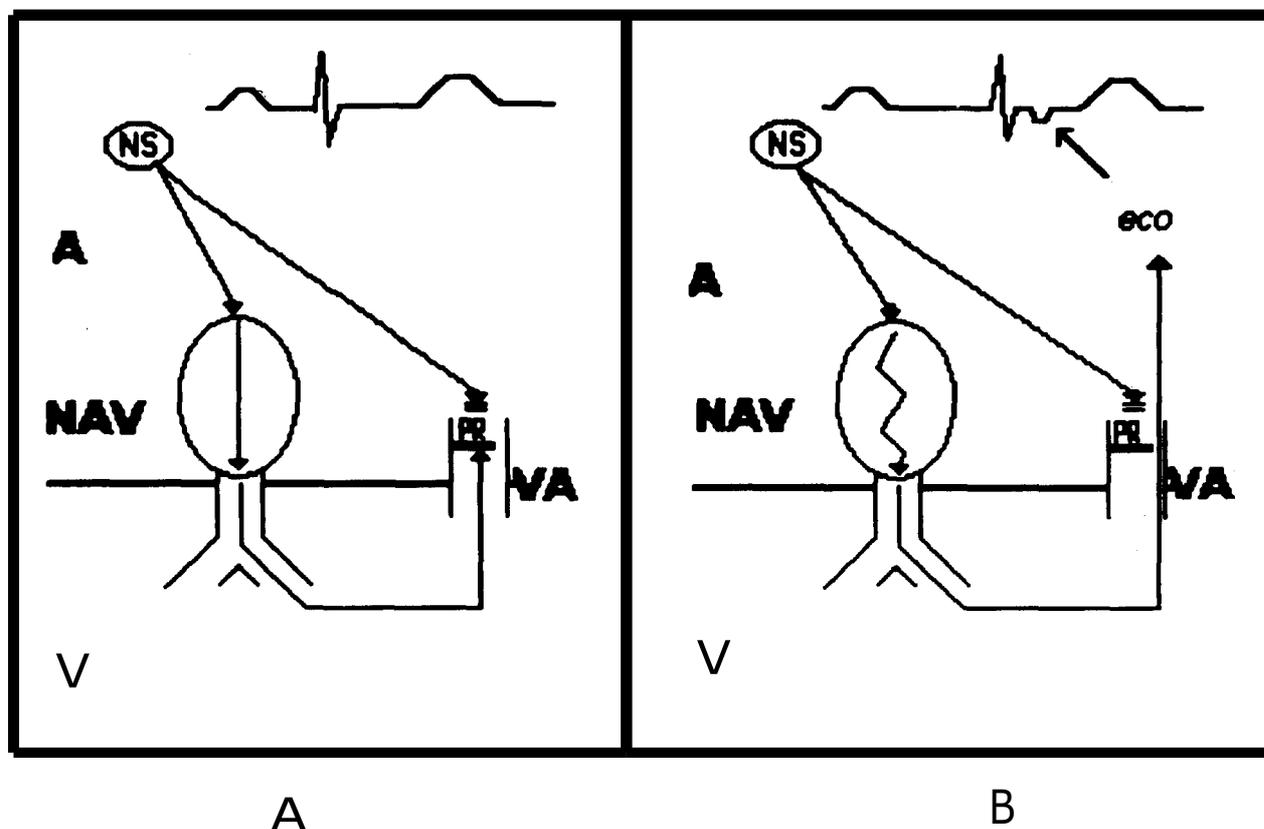


Fig. 1. A. Esquema del sistema de conducción normal con la presencia de una vía accesoria (VA) oculta. El impulso durante el ritmo sinusal es bloqueado en la vía anómala. La conducción normal penetra en forma retrógrada por la vía anómala pero encuentra refractarías a la VA y a la aurícula. B. La adenosina lentifica la conducción a nivel nodal permitiendo que la VA y la aurícula finalicen sus períodos refractarios al momento de la llegada del impulso desde el ventrículo, que de esta manera es retroconducido a través del haz accesorio hacia la aurícula en forma de eco. En la derivación del ECG se aprecia la prolongación del intervalo PR producido por la adenosina y la presencia del eco auricular (flecha). A: Aurícula. V: Ventrículo. VA: Vía accesoria. PR: Período refractario. NAV: Nódulo auriculoventricular. NS: Nódulo sinusal.

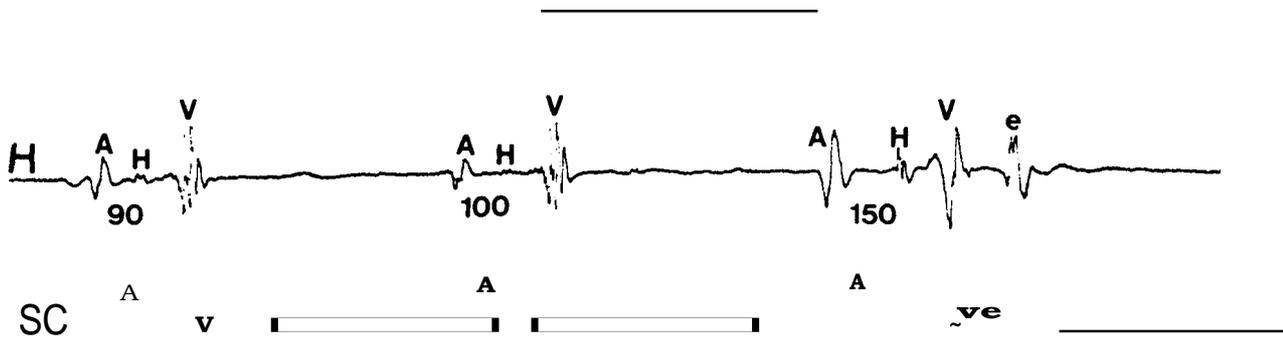


Fig. 2. Registro en 3 canales a 100 mm/seg donde se aprecia luego de 8 segundos de la administración de adenosina una prolongación progresiva del intervalo A-H de 90 a 150 mseg con la aparición de un eco auricular visible en la derivación D1 del ECG de superficie (flecha). La retroconducción hacia la aurícula es excéntrica con activación inicial en el electrograma del seno coronario distal y luego en el correspondiente al electrograma del haz de His. Primer canal DI. H: Registro en la zona del haz de His. SC: Electrograma del seno coronario. e: Eco auricular. A: Electrograma auricular. V: Electrograma ventricular. H: Electrograma del haz de His.

durante el ritmo sinusal puede constituirse en un auxiliar para el diagnóstico no invasivo de vías accesorias ocultas en pacientes que presentan TPS y

para inferir el mecanismo de la arritmia. La prueba podría emplearse en varias situaciones clínicas en las que sería importante reconocer la presencia de

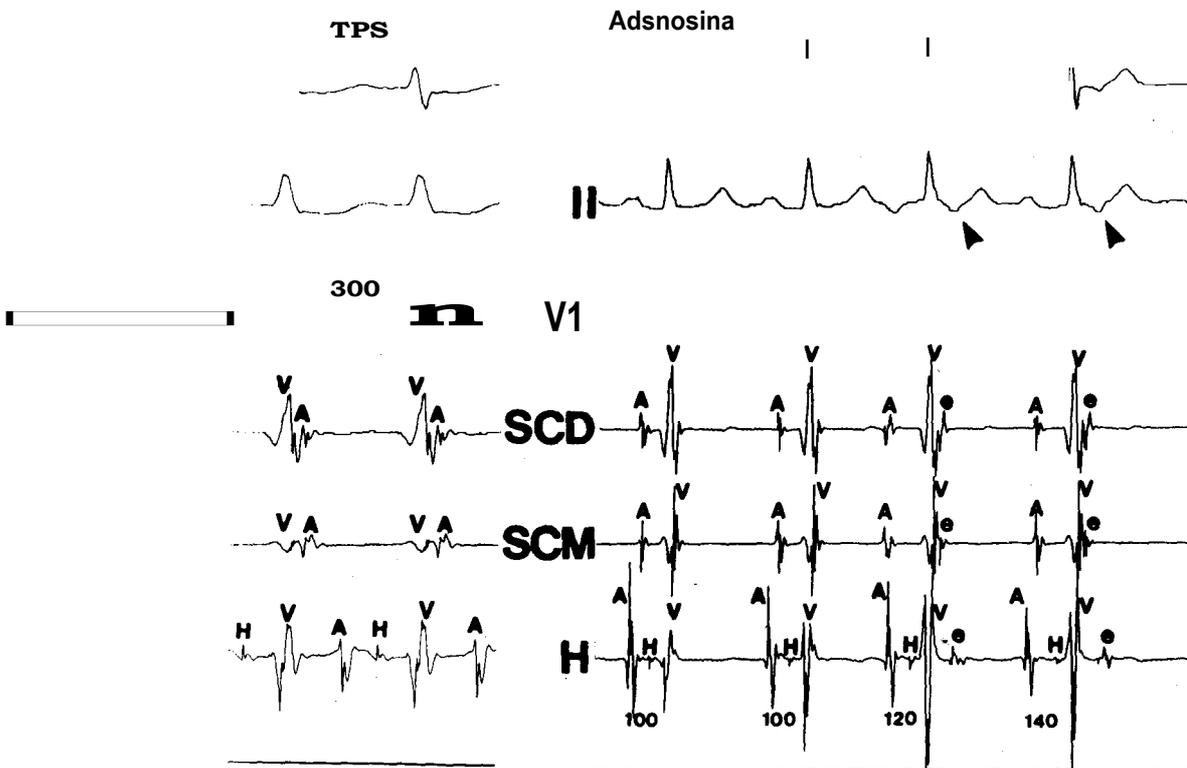


Fig. 3. A la izquierda de las abreviaturas de los canales se observa un registro a 100 mm/seg que muestra una TPS con participación de una VA lateral izquierda. Sobre la derecha, registro a 50 mm/seg durante ritmo sinusal del mismo caso, donde a los 9 seg de la infusión de adenosina se aprecia una ralentización de la conducción nodal, reflejada por un aumento progresivo del intervalo AH de 100 mseg a 140 mseg. Se observan dos ecos auriculares (flechas), el primero originado luego de un latido no sinusal. En los registros intracavitarios es evidente la activación excéntrica de la aurícula, con la despolarización inicial a nivel del seno coronario distal y final en el registro del haz de His coincidiendo con la retroconducción durante la TPS. La localización lateral izquierda de la VA justifica la polaridad negativa del eco en DI. SCD: Seno coronario distal. SCM: Seno coronario medio. Abreviaturas iguales a las Figuras 1 y 2.

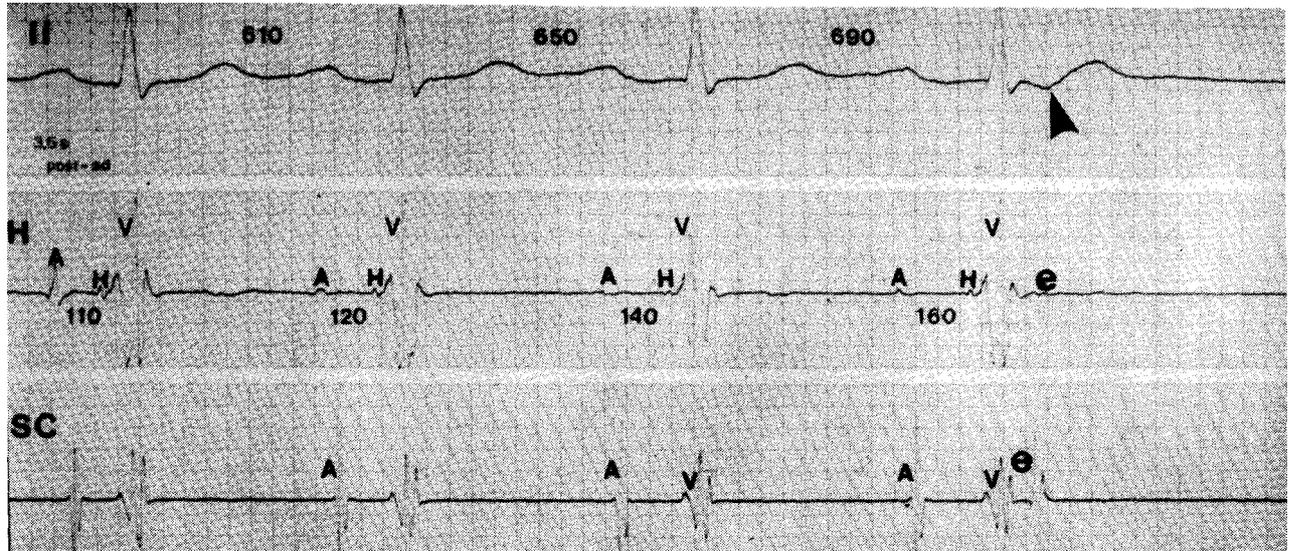


Fig. 4. Registro continuo a 100 mm/seg. A los 3,5 seg de la administración de adenosina comienza un deterioro de la conducción nodal, reflejado por un aumento del intervalo AH que al alcanzar los 160 mseg establece las condiciones para la retroconducción auricular a través de la vía anómala originando un eco auricular (e). También se observa la prolongación del ciclo sinusal previa al eco. La flecha indica la modificación en DII del ST producido por la retroconducción auricular. Abreviaturas iguales a las de la Figura 2.

este sustrato, por ejemplo, en pacientes con palpitaciones rápidas sin registros ECG, en el control de casos posablación exitosa de una vía oculta pero que

persisten con síntomas o también para conocer la presencia de un haz anómalo, con el fin de planear un procedimiento de ablación.

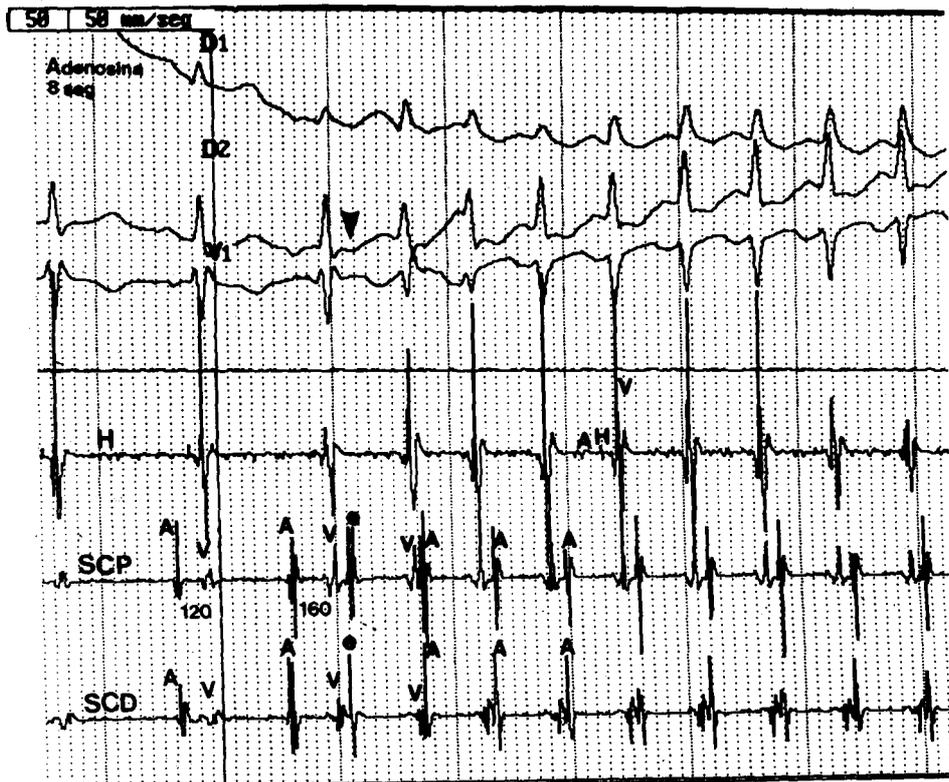


Fig. 5. Inducción de taquicardia supraventricular ortodrómica posterior a la administración de adenosina. Se observa una prolongación del intervalo AV hasta 160 mseg y la aparición de un eco auricular (e) que induce la taquiarritmia. La flecha indica la P retrógrada visible en DII. Trazado a 50 mm/seg con una distancia entre cada línea de puntos de 50 mseg. Abreviaturas iguales a las figuras anteriores.

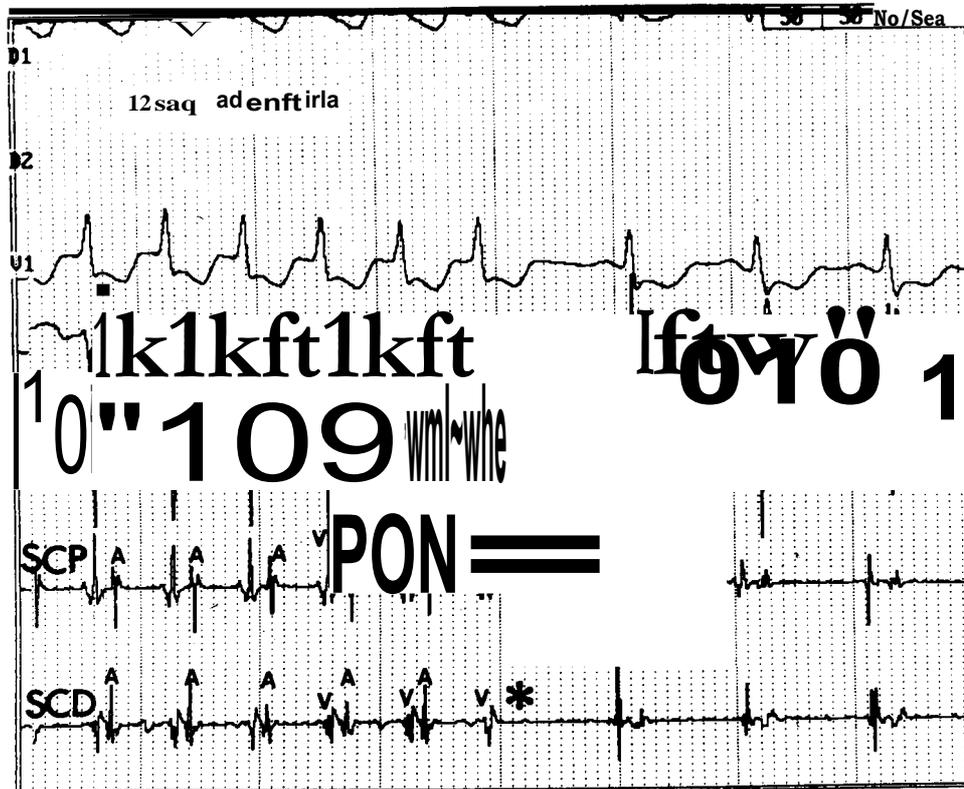


Fig. 6. Registro de una taquicardia ortodrómica inducida por la adenosina. Del mismo caso de la Figura 5. Se observa la interrupción espontánea a nivel de la vía accesoria, ya que el electrograma ventricular no es seguido del electrograma auricular (asterisco). Registro a 50 mm/seg. Abreviaturas iguales a las figuras anteriores.

MATERIAL Y METODO

En el estudio se incluyeron 12 pacientes, 6 hombres y 6 mujeres, con edades entre los 16 y los 58 años (media $35,3 \pm 12$ años), sometidos a procedimientos de ablación por radiofrecuencia por episodios de taquicardia paroxística supraventricular mediada por una vía accesoria oculta. Previamente, todos los pacientes habían suspendido la medicación antiarrítmica y/o fármacos que pudieran interactuar con la adenosina (dipiridamol, xantinas, etc.) al menos durante cinco vidas medias. Ninguno presentaba antecedentes de asma bronquial. Luego de la colocación de 3 introductores, 2 en la vena femoral derecha y el tercero en la vena subclavia derecha, se posicionaron 2 catéteres cuadrupolares en la punta del ventrículo derecho y el haz de His y otro hexapolar en el seno coronario. La estimulación eléctrica programada se realizó al doble del umbral diastólico con un ancho de pulso de 2 mseg con un estimulador cardíaco programable marca Medtronic 5326.

El marcapaseo se realizó con dos ciclos de base de 600 y 400 mseg y extraestímulos únicos, dobles y triples desde la aurícula en un sitio cercano a la inserción de la vía accesoria y desde el ventrículo, hasta alcanzar el período refractario de estas estructuras

o lograr la inducción de la arritmia. Cuando la arritmia no resultó inducible en forma basal, se incluyó en el protocolo la infusión de isoproterenol (1-2 $\mu\text{g}/\text{min}$). El procedimiento se registró permanentemente mediante por lo menos una derivación electrocardiográfica de superficie y electrogramas intracavitarios con velocidades de 50 o 100 mm/seg. Luego de confirmar la ausencia de conducción anterógrada de la vía accesoria, se administraron a través de un introductor venoso femoral, en ritmo sinusal, 12 mg de adenosina en bolo, seguidos de 10 ml de solución fisiológica.

Se definió eco auricular a la presencia de una despolarización auricular visible en los electrogramas intracavitarios, siguiendo a un complejo ventricular a una distancia y secuencia de activación similar a la registrada durante la taquicardia supraventricular ortodrómica. Se evaluó la presencia de los ecos en el ECG de superficie como ondas P retrógradas siguiendo a los complejos QRS y los cambios de los intervalos auriculoventriculares y de los ciclos pp preadenosina y posadenosina. Para las variables continuas se calculó la media y el desvío estándar. Para la comparación de variables continuas se utilizó la prueba de la t de Student, considerándose significativo un valor de p menor de 0,05.

RESULTADOS

En ningún caso se apreció conducción anterógrada por la vía accesoria, en condiciones basales, durante la sobreestimulación auricular o con la administración de adenosina endovenosa en bolo. Diez pacientes presentaron vías accesorias en la pared libre del ventrículo izquierdo y dos en el septum. En 10 de los 12 pacientes (80%) se observó la presencia de ecos auriculares con una secuencia de activación retrógrada similar a la VA en el registro de los electrogramas intracavitarios. El número total de ecos fue de 20 (1-4 por paciente) que se detectaron en promedio a los $9,4 \pm 4$ seg del bolo de adenosina (Figura 2). El intervalo AH se prolongó significativamente previo a la aparición del primer eco en 9 de los 10 casos de 76 ± 13 a $114,5 \pm 33$ mseg ($p < 0,001$) (Figura 3). Se apreció un incremento del ciclo P-P sinusal de 588 ± 88 mseg a 652 ± 69 mseg en el momento en que se observaron ecos auriculares ($p < 0,05$) (Figura 4). En dos casos no se apreciaron ecos a pesar de la prolongación del intervalo AV. Dos pacientes presentaron inducción espontánea de TPS autónomas luego del primer eco. En uno de ellos la arritmia se interrumpió a nivel de la vía anómala y en el otro a nivel nodal (Figuras 5 y 6).

Al observar los trazados del ECG de superficie en los 10 pacientes con ecos, en uno de ellos no fue posible analizar la presencia de los ecos auriculares debido a un movimiento marcado de la línea de base en el momento del efecto de la adenosina. De los 9 registros restantes, en 7 se observaron ondas P retrógradas. Luego de la administración endovenosa de adenosina un paciente presentó disnea y otro un bloqueo AV completo transitorio asintomático de 4 segundos de duración.

DISCUSION

La adenosina produce sus efectos farmacológicos mediante una acción directa a través de la activación de los canales de potasio y una acción indirecta por inhibición de la producción de AMPc inducido por las catecolaminas. Esto se traduce en la producción a nivel auricular de efectos electrofisiológicos similares a los de la acetilcolina, como la depresión sinusal, el acortamiento del período refractario de la aurícula y la disminución de la conducción nodal. Su vida media es muy corta, inferior a los 10 segundos, debido a su rápido metabolismo celular a inosina, por lo que sus efectos se observan en el primer pasaje a través del corazón. (5, 6) Estas propiedades particulares de la adenosina llevaron a que se utilizara extensamente para desenmascarar la conducción anterógrada de las vías accesorias aparentemente ocultas durante el ritmo sinusal. (3) Otras pruebas, como la sobreestimulación auricular cercana al sitio de inserción de la vía accesoria o la in-

fusión de isoproterenol, también se utilizaron con el mismo propósito. Aun así, existe un grupo de pacientes con vías accesorias incapaces de conducir en forma anterógrada. La población del presente estudio fue seleccionada por presentar esta particular característica.

El motivo por el que estas conexiones conducen únicamente en forma retrógrada y no anterógrada no se conoce con exactitud. Estudios llevados a cabo por Kuck y colaboradores (7) mediante pruebas de estimulación con registros del potencial de la VA parecen indicar que la conducción anterógrada existe, pero es bloqueada a nivel de la inserción ventricular de la vía, donde posiblemente intervengan diversos factores responsables de este fenómeno, entre ellos, cambios en la orientación celular, estrechez de las fibras y reducción de las conexiones intercelulares. (7, 8)

Los resultados de nuestro estudio muestran que la administración endovenosa de adenosina durante el ritmo sinusal fue útil para evidenciar la presencia de vías accesorias ocultas mediante la inducción de ecos auriculares en el 80% de los pacientes evaluados. El análisis en los electrogramas intracavitarios apoya el hecho de que los ecos auriculares inducidos son la consecuencia de la retroconducción auricular a través de una vía accesoria. La mayoría de estos ecos se pudieron visualizar claramente en la derivación del ECG de superficie, inscriptos como ondas P retrógradas siguiendo al complejo QRS. Dado que por lo general se registró una sola derivación, un análisis simultáneo de dos o más podría haber facilitado su visualización en los demás.

Si bien puede plantearse el diagnóstico diferencial entre los ecos auriculares con extrasístoles auriculares, la secuencia de activación retrógrada y la distancia V-A similar a la observada durante la taquiarritmia (Figura 3), asociados con la prolongación previa del intervalo AV, son elementos que avalan el origen reentrante a través de la VA de la activación auricular.

En el 90% de los casos, previo a la aparición de los ecos, se observó la prolongación del tiempo de la conducción nodal reflejado por un aumento del intervalo AH. La magnitud de este incremento para alcanzar la inducción de los ecos auriculares fue variable para cada paciente, que probablemente es dependiente de la diferente duración de los períodos refractarios de la aurícula y la VA en cada caso.

La ausencia de los ecos auriculares en dos de nuestros pacientes podría explicarse por una prolongación insuficiente de la conducción nodal o bien por cierto efecto depresor de la adenosina sobre la conducción de algunas vías accesorias. Rinne y colaboradores (9) mostraron una incidencia del 16% de bloqueo retrógrado a nivel de la VA provocado por la adenosina.

Un hecho inesperado, que siguió a la administración de adenosina en bolo, fue la inducción de TPS autolimitadas. Se puede especular que la finalización espontánea de las taquicardias, en un caso a nivel de la VA (Figura 6), haya sido a consecuencia de la acción depresora más tardía de la adenosina sobre la vía accesoria. El otro paciente no presentó prolongación del intervalo AV previo al desarrollo del eco auricular que desencadenó la taquicardia, por lo que, en este caso, la adenosina pudo, por un lado, haber favorecido la retroconducción a la aurícula al acortar su periodo refractario, mientras que por el otro pudo haber provocado un escaso efecto sobre el nódulo AV permitiendo la conducción anterógrada del impulso y generar una reentrada ortodrómica más sostenida. (10)

El hecho de poseer una prueba mínimamente invasiva para desenmascarar la presencia de vías accesorias ocultas en pacientes que refieren episodios de palpitations compatibles con taquicardia paroxística sin registros ECG que demuestren su mecanismo resulta sumamente atractivo con el fin de seleccionar a los pacientes que deben ser estudiados y tratados, por ejemplo, aquellos que fueron ablacionados con éxito pero que nuevamente refieren síntomas.

Otro mecanismo muy frecuente de las TPS lo constituye la presencia de una doble vía nodal (50%-60% de las TPS). Recientemente se demostró el efecto de la adenosina administrada durante el ritmo sinusal en pacientes portadores de taquicardias por reentrada nodal. (11) En ellos la adenosina bloqueó la conducción anterógrada por la vía rápida permitiendo la conducción por la vía lenta, expresándose en el ECG por la prolongación súbita del intervalo PR, que posibilitó de esta manera el diagnóstico no invasivo de la doble vía nodal.

Estos últimos resultados complementan la utilidad clínica de la prueba de adenosina para poner de manifiesto durante el ritmo sinusal estos dos posibles mecanismos, presentes en cerca del 90% de las taquicardias paroxísticas supraventriculares.

Finalmente, la prueba demostró su alto grado de tolerancia ya que no se apreciaron complicaciones y los pacientes sólo refirieron algunos síntomas como disnea o una sensación leve de opresión precordial de carácter fugaz. No obstante, no creemos adecuado utilizar este fármaco en presencia de otros que depriman la conducción nodal.

CONCLUSIONES

En pacientes con antecedentes de TPS, una prueba simple y segura, como la administración endovenosa de adenosina durante el ritmo sinusal, puede evidenciar la presencia de una vía accesoria oculta mediante el registro electrocardiográfico de super-

ficie y colaborar en el diagnóstico del mecanismo de las taquicardias supraventriculares.

SUMMARY

DIAGNOSIS OF CONCEALED ACCESSORY PATHWAY DUE TO ADMINISTRATION OF ADENOSINE IN SINUS RHYTHM

Background

The role of adenosine in patients with concealed accessory pathways has not been previously defined. During sinus rhythm it occurs a permanent conduction from ventricles to atria through the accessory pathway, which is not overt because of the refractoriness of the latter. The administration of adenosine in sinus rhythm induces a delay into the AV node allowing the retrograde conduction by the accessory pathway. This impulse called "echo" can be seen both in the surface and intracavitary electrograms.

Methods

Twelve patients with paroxysmal supraventricular tachycardia mediated by **concealed accessory pathway underwent radiofrequency ablation. At the end of electrophysiologic study, 12 mg of adenosine were administered as an intravenous bolus. Immediately after, continuous registries of surface and intracavitary electrograms were performed for two minutes.**

Results

Accessory pathways were localized in the left ventricular free wall in ten patients and the septum in two additional subjects. Eighty percent (10/12) of the study population showed atrial echoes. There were 20 echoes (1-4 per patient) detected in a mean interval of 9.4 sec. We observed prolongation of AH interval from 73±13 msec to 114 ±33 msec (p < 0.001). Seven out of nine surface electrograms showed retrograde P wave. In two patients self-limited orthodromic supraventricular tachycardia was induced after the echo. One patient had asymptomatic complete AV block lasting four seconds.

Conclusions

Up to 80% of patients with concealed accessory pathways have retrograde conduction after the administration of adenosine in sinus rhythm. This atrial activation called "echos" is seen in the surface and intracavitary electrograms. This simple non-invasive test allows the identification of the mechanisms underlying some supraventricular tachycardias.

Key words Concealed accessory pathways - Adenosine - Supraventricular tachycardia

BIBLIOGRAFIA

1. DiMarco JJP, Sellers TD, Berne RM y col. Adenosine. Electrophysiologic effects and therapeutic use for terminating paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1983; 68: 1254-1263.
2. Hood MA, Smith WM. Adenosine versus verapamil in the treatment of supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1992; 123:1543-1549.
3. Cohen TJ, Tucker KJ, Abbott JA y col. Usefulness of adenosine in augmenting ventricular preexcitation for noninvasive localization of accessory pathways. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1178-1185.
4. Te-Chuan Chou. *Electrocardiography in clinical practice. Adult and pediatric* (4a ed). WB Saunders Co 1996; pp 471-500.
5. Lerman BB, Belardinelli L. Cardiac electrophysiology of adenosine. Basic and clinical concepts. *Circulation* 1991; 83: 1499-1509.
6. Dimarco JP. Adenosine. *En: Zipes & Jalife (eds). Cardiac electrophysiology. From cell to bedside* (2a ed). WB Saunders Co 1995; pp 1336-1344.
7. Kuck KH, Friday KJ, Kunze KP y col. Sites of conduction block in accessory atrioventricular pathways. Basis for concealed accessory pathways. *Circulation* 1990; 82: 407-417.
8. Jackman WM, Friday KJ, Scherlag BJ y col. Direct endocardial recording from an accessory atrioventricular pathway. Localization of the site of block, effect of antiarrhythmic drugs, and attempt at nonsurgical ablation. *Circulation* 1983; 68: 906-916.
9. Rinne C, Ajun DS, Klein GJ y col. Comparative effects of adenosine triphosphate on accessory pathway and atrioventricular nodal conduction. *Am Heart J* 1988; 115: 1042-1047.
10. O'Nunain S, Garratt C, Paul V y col. Effects of intravenous adenosine on human atrial and ventricular repolarization. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 939-943.
11. Belhassen B, Fish R, Glikson M y col. Noninvasive diagnosis of dual AV node physiology in patients with AV nodal reentrant tachycardia by administration of adenosine-5'-triphosphate during sinus rhythm. *Circulation* 1998; 98: 47-53.

MSD se interesa por la seguridad de sus medicamentos

MSD Argentina comunica a los profesionales médicos y a la población en general que ha implementado un sistema de farmacovigilancia para facilitar la comunicación de reacciones inesperadas y/o relacionadas con los productos farmacéuticos de MERCK SHARP & DOHME actualmente en venta.

Con este sistema, MSD podrá reunir información sobre todos aquellos **efectos adversos y/o inesperados que sólo el médico y el paciente pueden detectar en la práctica diaria y que son de gran importancia en la valoración de la seguridad de nuestros medicamentos, en el largo plazo.**

Para este fin los interesados podrán reportar cualquier inconveniente comunicándose con:

Centro de servicios MSD: 0800-8888MSD (673)

Por Fax.: 011-4546-5711

Por **e-mail: efectos** adversos argentina@merck.com



LABORATORIO MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.