ISSN 0326-646X

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

VOLUMEN 32 - Nº 3 JULIO-SEPTIEMBRE 2003

SOCIEDADES FEDERADAS

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

DELEGACIONES

CAÑADA DE GOMEZ
CASILDA
CENTRO SUR DE CORRIENTES
CONCORDIA
GOYA
GUALEGUAYCHU
ROQUE SAENZ PEÑA
TARTAGAL
VENADO TUERTO

EDITORIAL

El trasplante de células precursoras y la reparación del miocardio insuficiente. Lo que sabemos y lo que ignoramos hoy. *Juan C. Linares Casas*

XXIII CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

ACTUALIZACIONES

Insuficiencia cardíaca avanzada. *Lilia L. Lobo Márquez*

Fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Ramiro Castellanos, Lilia Lobo Márquez, Sergio González*

ARTICULOS ORIGINALES

Riesgo cardiovascular global de una población en un programa de prevención primaria. *Ricardo G. López Santi, Eduardo Valeff, Claudio Duymovich, Fernando Sancholuz, Alejandro Aliatta, Norma Mijailovsky, Carlos Federico Giachello, Lus Castro, Claudia Becerra, Carlota Gómez, Elisa Riva, María Inés Urrutia, José E. Costa Gil*

Estratificación de riesgo en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. Correlación angiográfica. *Diego Stisman, Lilia Lobo Márquez, Mirta Santana, Arturo Fernández Murga, Manuel Romero, Ramiro Castellanos*

Reversión espontánea de la fibrilación auricular aguda. *Ana L. Tufare, Juan Erriest, Jorge A. Camilletti, Ariel Monteros, Pablo Pedroni, Juan A. Plastino*

REVISION

Precondicionamiento cardíaco: protección miocárdica endógena contra el infarto, las arritmias y la disfunción contráctil postisquémica. Primera parte. Precondicionamiento isquémico clásico. *Héctor F. del Valle, Jorge A. Negroni, Elena C. Lascano*

Bloqueo auriculoventricular completo en niños. *Oscar A. Pellizzon*

CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA

Drogas antimitóticas en Cardiología Intervencionista. El comienzo del éxito en la resolución de la reestenosis. *David L. Vetcher*

CASOS CLINICOS

Fenómeno de *no-reflow* secundario a lesión intimal durante la implantación de *stent* sin predilatación. *Vicens Marti, Josep M. Auge*

Síndrome de discinesia apical transitoria. A propósito de un caso. *Eva M. Pueo Crespo, José A. Diarte de Miguel, José M. Chopo Alcubilla, Luis J. Placer Peralta*

Mixoma de aurícula derecha. *Marcela Gómez, Isabel Masuda, Jorge López, Hugo Lastiri*

FORMACION DE POSTGRADO

Magíster de Ultrasonido en Cardiología. Resultados a cuatro años de su iniciación. *Eduardo M. Escudero, Ricardo E. Ronderos, Diomedes B. Corneli, Ana María Rancich*

RECERTIFICACION DEL TITULO DE ESPECIALISTA

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

UNA DOSIS 1 DIARIA

LOSACOR® 100

LOSARTÁN

LA DOSIS JUSTA

PARA CUBRIR TODAS Y CADA UNA DE LAS NECESIDADES DE LA TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA

- **CONTROLA** la presión arterial y revierte la hipertrofia ventricular izquierda
- **PROTEGE** el sistema cardiovascular e incrementa la sobrevida
- **AUMENTA** la función cognitiva y la adherencia al tratamiento
- **PREVIENE** la diabetes y protege la función renal



COMPROMISO CON EL PAÍS

ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA
www.roemmers.com.ar

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Volumen 32 Nº 3
Julio-Septiembre 2003

Director: RAUL BREGLIA
Director Asociado: FELIPE MARTINEZ
Secretarios Científicos: HECTOR LUCIARDI
ANTONIO J. PASCA

COMITE EDITORIAL

CARLOS BAUDINO (Córdoba)
MARIO BENDERSKY (Córdoba)
WILLIAM BOMMER (USA)
EDMUNDO CABRERA FISCHER (Bs. Aires)
RODOLFO CALVO (Mendoza)
ALAIN CARPENTIER (Francia)
JUAN C. CHACHQUES (Francia)
HORACIO CINGOLANI (La Plata)
CARLOS A. CUNEO (Salta)
NESTOR DE GENNARO (Rosario)
LUIS M. DE LA FUENTE (Bs. Aires)
JULIO DE LA RIVA (Córdoba)
FERNANDO DE LA SERNA (Tucumán)
MARCELO DI CARLI (USA)
GEORGE DUREAU (Francia)
EDUARDO ESCUDERO (La Plata)
CARLOS R. FERNANDEZ (Tucumán)
VALENTIN FUSTER (USA)
FLORENCIO GAROFALO (Rosario)
MARIO D. GONZALEZ (USA)
LUIS GUZMAN (Córdoba)
SERGIO D. HAUAD (Tucumán)
EMILIO KUSCHNIR (Córdoba)
JUAN C. LINARES CASAS (Rosario)
JORGE LOPEZ SOSA (Salta)
HECTOR L. LUCIARDI (Tucumán)
RADI MACRUZ (Brasil)
IVAN MENDOZA MUJICA (Venezuela)
JOSE MILEI (Bs. Aires)
NATESA G. PANDIAN (USA)
ERNESTO PAOLASSO (Rosario)
RICARDO H. PICHEL (Bs. Aires)
JUAN A. PLASTINO (La Plata)
ADOLFO V. POLICHE (Tucumán)
GREGORIO RABAGO JUAN-ARACIL (España)
LEONARDO REISIN (Israel)
OSVALDO ROBIOLO (Rosario)
ALFREDO ROMERO DAVALOS (Bolivia)
RICARDO RONDEROS (La Plata)
JOSE SALA (Córdoba)
NORBERTO SANTAMARINA (Córdoba)
CESAR SERRA (Córdoba)
NESTOR VITA (Rosario)

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA (FAC)

COMISION DIRECTIVA 2002-2004

Presidente
FELIPE MARTINEZ
Vicepresidente
RAUL BREGLIA
Secretario
ALBERTO LORENZATTI
Pro Secretario
ROBERTO COLQUE
Tesorero
MIGUEL CHIAPPE
Pro Tesorero
RICARDO CASTRO
Vocales
VICTOR BALESTRINI
GABRIEL BAS
FELIPE SOMOZA
CARLOS VOLONTE

SECRETARIAS 2002-2004

Congresos:
JOSE SALA
Docencia:
FERNANDO DE LA SERNA
Informática:
ARMANDO PACHER
Investigación Clínica:
CARLOS CUNEO

COMITES DE SUBESPECIALIDADES (Presidentes 2002-2004)

Arritmias:
JOSE LUIS SERRA
Bioingeniería:
MAXIMO VALENTINUZZI
Cardiología del Ejercicio:
GUILLERMO ACOSTA
Cardiología Intervencionista:
JUAN CARLOS ALICO
Cardiología Nuclear:
ANGEL SANDRIN
Cardiología Pediátrica:
JUAN RICARDO SAADI
Cardiopatía Isquémica:
RICARDO RODRIGUEZ
Ciencias Básicas:
EDMUNDO CABRERA FISCHER
Cirugía Cardiovascular:
HERNAN MOLINAS
Ecocardiografía:
GUSTAVO BUSTAMANTE LABARTA
Enfermedad de Chagas:
JORGE MITELMAN
Enfermedad Vascular:
JORGE VILLARINO
Epidemiología:
RICARDO GABRIEL LOPEZ SANTI
Hipertensión Arterial:
DANIEL PISKORZ
Insuficiencia Cardíaca:
SERGIO PERRONE
Investigación Clínica:
CARLOS CUNEO
Miocardiopatías:
RENE CARDENAS
Recuperación Cardiovascular:
HECTOR A. BONACORSI
Stroke:
CARLOS VOZZI
Técnicos y Enfermeros en Cardiología:
LIC. CARLOS SELLA

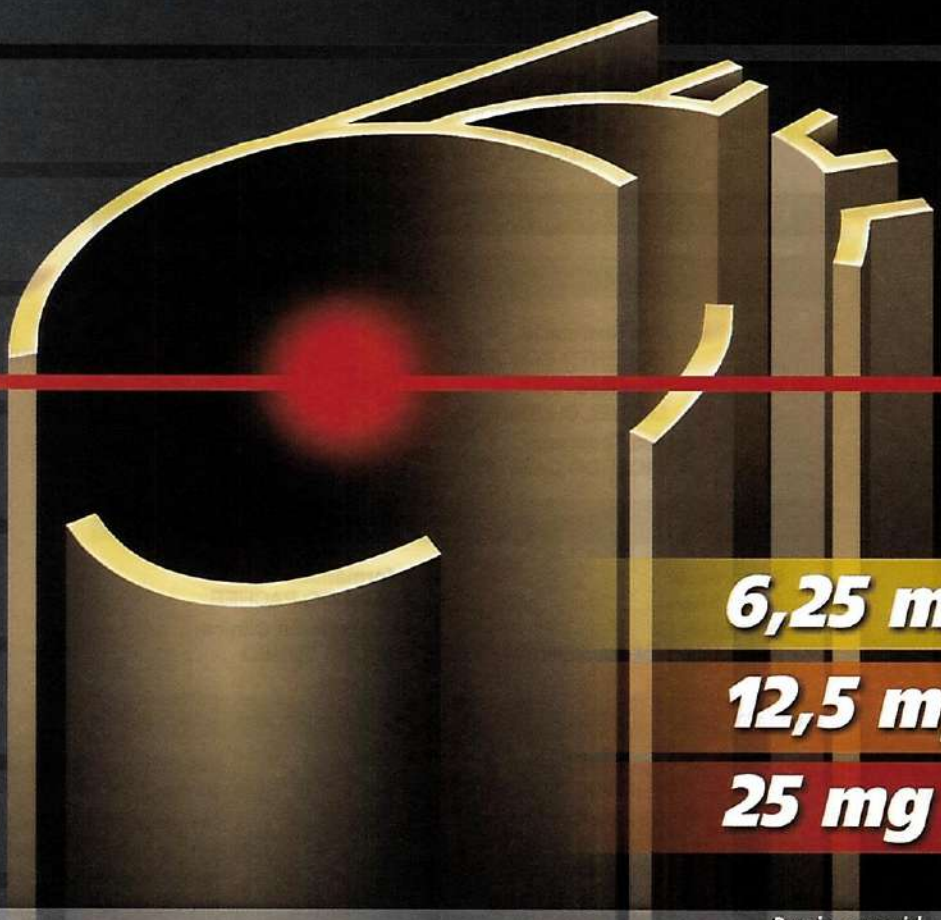
La REVISTA DE LA FAC es indizada en: **Index Internacional de Cardiología** **Index Medicus Latinoamericano**
Propiedad Intelectual Nº 157282
Dirección Postal: Ambrosio Olmos 820, 5000 Córdoba, Argentina
Secretaría Administrativa: Sr. Orlando Jerez, Bulnes 1004,1176 Buenos Aires, Argentina. Telefax (011) 4866-5910 y (011) 4862 0935
e-mail: Editorial FAC: edifac@fac.org.ar - **Director de la Revista**: rbreglia@arnet.com.ar - **Internet**: http://www.fac.org.ar
Producción gráfica y editorial: Eduardo Stilman y Beatriz Favieri: eduardostilman@speedy.com.ar
Sede de la FAC: Ambrosio Olmos 820. (5000) Córdoba - Tel/Fax (0351) 4683625 - e-mail: mesadirectiva@fac.org.ar
Suscripción anual (4 números): $ 40. Exterior: u$s 40
Tirada de esta edición: 5.000 ejemplares

Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista

Veraten®

Carvedilol

... sostiene el corazón.



6,25 mg

12,5 mg

25 mg

		Precio sugerido público con IVA
Veraten 6,25 mg	envases por 28 comp.	$ 20.-
Veraten 12,5 mg	envases por 28 comp.	$ 25.-
Veraten 25 mg	envases por 28 comp.	$ 30.-

ELEA

DIVISION CARDIOVASCULAR

PRESUROMETRIA 24 HS

MOBIL GRAPH®
24h ABP-CONTROL

VALIDADO MUNDIALMENTE*





OFERTA u$s 1.450,-

GRAFICO DEL RITMO CIRCADIANO:
Permite visualizar la curva de tendencia del ascenso de la presión matutina, hora de comienzo, máxima presión y hora de descenso.

VALIDADO SEGUN PROTOCOLOS BRITISH HIPERTENSION SOCIETY, AAMI

Características técnicas

Dimensiones	128 x 78 x 27 mm.
Peso	250 gramos (con baterías)
Método de medición	Oscilométrico
Intervalos de medición	1,2,3,4,5,6,12,15,20 o 30 lecturas p/hora
Capacidad de memoria	Hasta 300 mediciones
Alimentación	2 pilas recargables chicas alcalinas
Protocolos	9 preprogramados
Software	Windows 98/2000
Rango de medición	Sistólica 60–290 mmHg Diastólica 30–195 mmHg

LOS PRECIOS NO INCLUYEN IVA

klock



OFERTA u$s 120,-

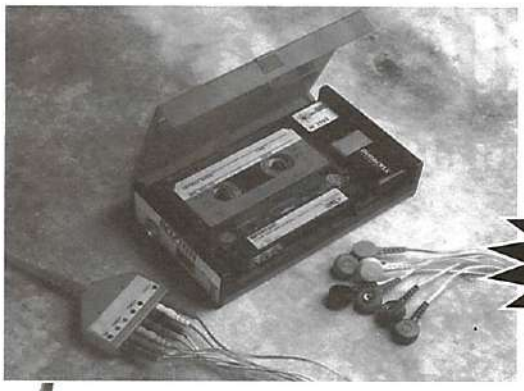
Rango de Medición	Sistólica 70-260 mmHg Diastólica 45-180 mmHg Frecuencia Cardíaca 40-240 (1/minuto)
Método de Medición	Oscilométrico
Capacidad de Memoria	Hasta 50 mediciones (sistólica, diastólica, frecuencia, día, hora)
Alarmas	Indicador sonoro programable de hasta 5 eventos Ej: para toma de medicación
Interfase	Infraroja (jet eye) Se conecta al puerto serial RS 232 de la PC
Alimentación	2 baterías de 1.5 volts (tipo AAA)
Tiempo de Medición	30 segundos aproximadamente
Controles	2 botones multifunción (comienzo de medición, ajuste hora, día, mes, eliminación de medición almacenada)
Pantalla	LCD de 84 segmentos,visor de 22 x 37 mm Visualización de: sistólica y diastólica, frecuencia, hora, día, detección del pulso con destello de un símbolo de corazón, estado de la batería y recordatorio de toma de medicación
Dimensiones Externas	74mm x 55mm x 27mm
Peso	110 gramos (incluyendo baterías)
Forma de Medición	Activación manual por el mismo paciente
Software de Análisis	Para el control de Hipertensión Arterial bajo Windows 98

- De sencillo manejo.
- Permite seguir el control de la medicación del paciente para mantener la presión arterial bajo control.
- Impresión de planilla de datos del paciente.
- Impresión de informe del análisis (reporte).
- Impresión del listado de todas las mediciones.
- Impresión de gráficos de tendencia y de torta sobre los datos de presión y frecuencia cardíaca.
- Gráfico comparativo de mediciones de un mismo paciente, comparando efectividad de medicación.

FABRICADO EN ALEMANIA
DISTRIBUIDOR EXCLUSIVO EN ARGENTINA

CARDIOSISTEMAS S.R.L.

Av. Callao 257 Piso 1º Oficina "H/F" - (1022) Buenos Aires - Argentina
Fax/Tel.: (011) 4372-9662 - E-mail: cardiosistemas@hotmail.com • www.cardiosistemas.com.ar
VENTAS: Sr. Alejandro Miguens - Celular: (011) 155-806-5926



GRABADORES DE HOLTER 3 CANALES A CASSETES

DESDE u$s 400,-

ROZINN

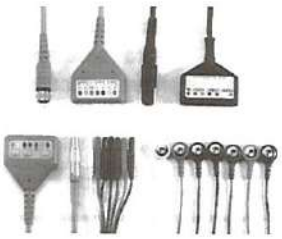
Nuevos y usados reacondicionados por fábrica





GRABADORES DE HOLTER 3 CANALES ESTADO SOLIDO

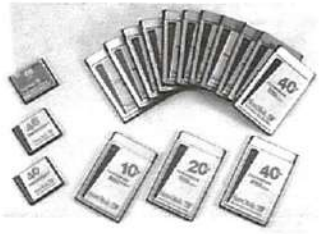
Marcas:
DATRIX, DMS, BRAEMAR, NORAV, BIOMEDICAL SYSTEM



SISTEMA ANALIZADOR DE HOLTER

1 KIT DESGRABADOR CON SOFTWARE para aplicar a la PC (en Español)
1 DESGRABADOR EXTERNO de tarjeta pcmcia
1 GRABADOR DE ESTADO SOLIDO

OFERTA u$s 2.200,-

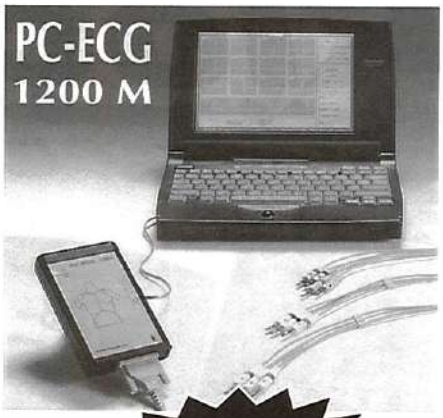




DEFIBRILADOR HEWLETT PACKARD

Usado reacondicionado
Con monitor Oscilocópico, Registrador en Papel Común 50 x 30, con Paletas Pediátricas y Adultas, Batería interna recargable 220 v, Cable de paciente

DESDE u$s 1.700,-



DESDE u$s 2.500,-

ELECTROCARDIOGRAFO CARDIOLINE DELTA 1 PLUS

OFERTA u$s 1.200,-



ERGOMETRIA 12 DERIVACIONES

Marca NORAV MEDICAL
Aplicable a PC

LOS PRECIOS NO INCLUYEN IVA

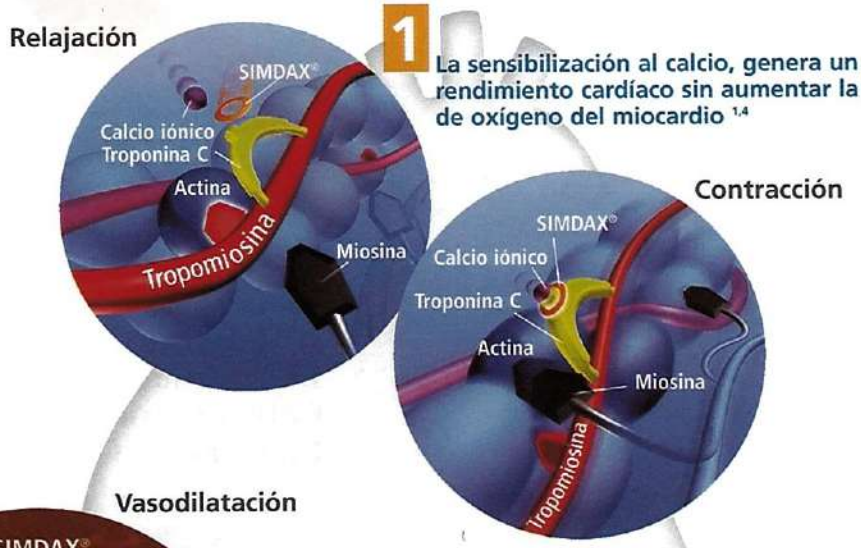
CARDIOSISTEMAS S.R.L.

Av. Callao 257 Piso 1º Oficina "H/F" - (1022) Buenos Aires - Argentina
Fax/Tel.: (011) 4372-9662 - E-mail: cardiosistemas@hotmail.com • www.cardiosistemas.com.ar
VENTAS: Sr. Alejandro Miguens - Celular: (011) 155-806-5926

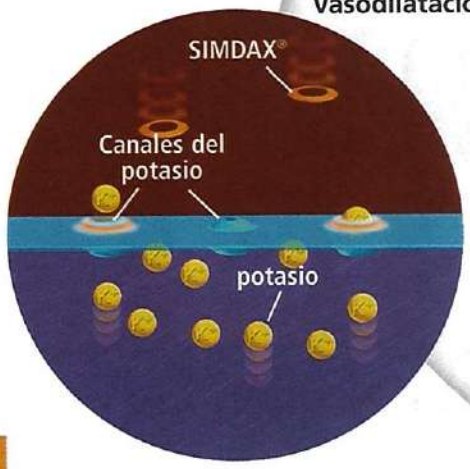
SIMDAX®
levosimendan

Rediseña
el tratamiento IV de la Insuficiencia Cardíaca

... con sensibilizadores al calcio, una nueva clase con un nuevo doble mecanismo de acción



1 La sensibilización al calcio, genera un mayor rendimiento cardíaco sin aumentar la demanda de oxígeno del miocardio [1,4]



2 La activación de los canales del potasio en el músculo liso vascular produce vasodilatación [6,8]

A través de este exclusivo doble mecanismo de acción, SIMDAX® brinda

- Mayor rendimiento cardíaco sin aumento de la demanda de oxígeno del miocardio [3,4,5,11]
- Reducción de la precarga y la postcarga [9]
- Mejora el flujo sanguíneo coronario [3]
- Sin efectos adversos sobre la función diastólica [9,10]
- Menor potencial de arritmias [11,12,13]
- Mejora la función cardíaca en el miocardio atontado [13]

Referencias:

1. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Linden I-B. J Mol Cell Cardiol. 1995;27:1859-1866.
2. Levijoki J, Pollesello F, Kaivola J, et al. J Moll Cell Cardiol. 2000;32:479-491.
3. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, et al. Eur Heart J 1998;19:660-668.
4. Ukkonen HJ, Saraste M, Akkila J, et al. Eur Heart J.1998;(Abstract Suppl):547.
5. Ukkonen HJ, Saraste M, Akkila J, et al. Clin Pharmacol Ther. 2000;68:522-531.
6. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M. Sperelakis N. Eur J Pharmacolol. 1997;333:249-259.
7. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Anasth Analg. 2000;90:5-11.
8. Bowman F, Haikala H, Paul Rj, J Pharmacol Exp Ther. 1999;288:316-325.
9. Harkin CP, Pagel PS, Tessmer JP, Warltier DC. J Cardiovasc Pharmacol 1995;26:179-188.
10. Janssen PML, Datz N, Zeitz O, Hasenfuss G. Eur J Pharmacol. 2000;404:191-199.
11. Lancaster Mk, Cook SJ. Eur J Pharmacol Ther. 1997;339:97-100.
12. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, Ylönen V, Lehtonen L, Toivonen L. Am J Cardiol. 1999;83:16(I)-20(I).
13. DuToit EF, Muller CA, McCarthy J, Opie LH. J Pharmacol Exp Ther. 1999;200:505-514.

NUEVO! SIMDAX®
levosimendan

ABBOTT
ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.
DIVISION PRODUCTOS HOSPITALARIOS
Sarmiento 1113 - 9° piso (C1041AAW) Capital Federal
Tel.: (011) 4382-0867 Fax: (011) 4382-0867 int. 406
abbottanestesia.ar@abbott.com

Magister de Ultrasonido en Cardiología



DIRECTORES:
Dr. Eduardo Escudero
Dr. Ricardo Ronderos
COORDINADOR:
Dr. Diómedes Corneli

Inscripción año 2004

Carrera de Grado Académico

Aprobada por la CONEAU con Categoría Bn
Resolución Nº 318/99 - Carrera Nº 3277/98

PROFESORES

Dr. Stefano De Castro , *Italia*
Dr. Alessandro Distante , *Italia*
Dr. Julius Gardin, *EEUU*
Dr. Jae K. Oh, *EEUU*
Dr. Natesa Pandian, *EEUU*
Dr. Ernesto Salcedo, *EEUU*
Dr. Isidre Vilacosta, *España*
Dr. Jorge Cachero, *Argentina*
Dr. Jorge Lowestein, *Argentina*
Dr. Enrique Tuero, *Argentina*

Duración: 2 años con presentación de Tesis Final
Fecha de Inicio: Marzo de 2004
Examen y entrevista personal: Diciembre de 2003

INSCRIPCION

Facultad de Ciencias Médicas / Departamento de Graduados
Calle 60 y 120 (1900) La Plata / Tel/Fax (54-221) 4 89 1265
e mail: magistercardio@netverk.com.ar
www.med.unlp.edu.ar

UNIVERSIDAD NACIONAL
DE LA PLATA
Facultad de Ciencias Médicas
Departamento de Graduados

CRESTOR
rosuvastatina

El nuevo estándar
en el tratamiento de las dislipidemias



Superior en la reducción del LDL-C
Superior en el aumento del HDL-C
Superior en alcanzar las metas del LDL-C

APROBADO POR FDA Y UE

AstraZeneca
CARDIOVASCULAR
Argerich 536 – Haedo – Buenos Aires
para mayor información comunicarse con
Departamento Médico: 4650 – 4071/78

ESAOTE

THE IMAGE OF INNOVATION



CARIS - MEGAS
Versión portátil



CARIS - MEGAS
Versión Institucional



AU5 EPI



TECHNOS

CSQ MED EN 46001 CSQ EN ISO 9001 CE 0051

Caris

Trasductores APA multifrecuencia
2 a 10 Mhz
Trasductor Transesofágico

Caris Plus

Plataforma digital, 192 canales
Segunda Armónica Tisular
Trasductores electrónicos multifrecuencia
Trasductores Intracavitarios

Configurable según sus necesidades de diagnóstico.
Desde bidimensional blanco y negro hasta Doppler PW/CW y Doppler color.
Ecostress y Archivo digital incorporado (opcionales).
*Portátil (**15 Kg!**) Para las emergencias o el domicilio del Paciente.*
Institucional, con monitor de 15 " y mesa de transporte.

Megas CV Megas GP

Versiones Cardiovascular y/o Multipropósito
Formador de onda ultrasónica digital.
***192 canales digitales** independientes*
Doppler Color, Power Doppler, Doppler pulsado y Doppler Continuo.
Software cardiovascular y propósitos generales.
Completa línea de trasductores electrónicos :
"Phased Array", "Linear Array" y "Convex".
Segunda armónica tisular y para medios de contraste.
Ecostress y Archivo digital incorporado (opcionales).
DICOM 3 y Protocolos de Internet (opcional).
Configuración institucional, con mesa de transporte y monitor de 15". Opcional Pantalla de cuarzo para modalidad portable (apto para ambientes reducidos).

Megas ESATune

NUEVO !!

Dedicado a la
Segunda Generación de Medios de Contraste
CARDIOVASCULAR - ABDOMINAL
PEQUEÑAS PARTES

CONSULTENOS !!

AU5 EPI

*Ecografía de alta frecuencia (hasta **20 MHz**)*
*Ecografía **3D** con los trasductores normales.*
Hardware y software para medios de contraste y segunda Armónica.
Versátil - Amplio rango de aplicaciones clínicas.
*T.E.I. : **Segunda armónica tisular.***
Archivo digital con manejo de base de imágenes bajo Windows (Microsoft). Dicom 3 y protocolos de Internet.

Technos

ALTA TECNOLOGIA y CONFORT
Diseño inusual, innovador, ergonómico.
Formador de onda acústica digital de
***256 canales** independientes.*
Multipropósito - Multifrecuencia en todos los modos operativos y con todos los trasductores.
Segunda armónica y medios de contraste.
***3D** - software y hardware completos.*
Apto para las nuevas impresoras y grabadoras : Laser, Inkjet, CDROM, DVD, VCAM, etc.

Fridimex s.a.

Av. Estado de Israel 4237 - 1185 Buenos Aires
Tel. (011) 4866-0240 Fax (11) 4866-0818
Servicios al Cliente : 0800-222-8347
fridimex@fridimex.com - www.fridimex.com

carvedil 6.25 12.5 25

CARVEDILOL



BETABLOQUEANTE CON ACCIÓN VASODILATADORA.

PRESENTACIONES:

Carvedil 6,25	Carvedil 12,5	Carvedil 25
comprimidos x 28	comprimidos x 28	comprimidos x 28

LINEA CARDIOLOGICA

Bagó

www.bago.com.ar
www.carvedil.com

Empresa Argentina · Calidad Internacional ·

LAS ASOCIACIONES DE
CARDIOLOGIA DE RAFAELA,
SANTA FE, ROSARIO Y ENTRE RÍOS

Integrantes de la FAC
ORGANIZAN

IV SIMPOSIO DE CARDIOLOGÍA DEL LITORAL

I SIMPOSIO DE ENFERMERÍA CARDIOLÓGICA DEL LITORAL

20 y 21 de NOVIEMBRE de 2003
RAFAELA. PLAZA HOTEL BEN HUR

TEMARIO

Síndromes Coronarios Agudos
Enfermedad Coronaria Crónica
Cirugía Cardiovascular
Arritmias
Informática y Cardiología
Insuficiencia Cardíaca
Valvulopatías
Hipertensión Arterial

ACTIVIDADES

Conferencias
Talleres
Mesas Redondas
Casos de Interés

INFORMES E INSCRIPCIÓN

Asociación de Cardiología de Rafaela
Avenida Mitre 111 (2300) Rafaela
Tel.: 03492-426026 Fax: 03492-423128
E-mail: slitoral@fac.org.ar
CONSULTE EL PROGRAMA DEL SIMPOSIO EN NUESTRA WEB
http//fac.org.ar/rafaela

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Volumen 32 Nº 3
Julio-Septiembre 2003

CONTENIDO

EDITORIAL

El trasplante de células precursoras y la reparación del miocardio insuficiente. Lo que sabemos y lo que ignoramos hoy. *Juan C. Linares Casas* 337

ACTUALIZACIONES

Insuficiencia cardíaca avanzada. *Lilia L. Lobo Márquez* 341

Fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Ramiro Castellanos, Lilia Lobo Márquez, Sergio González* 351

ARTICULOS ORIGINALES

Riesgo cardiovascular global de una población en un programa de prevención primaria. *Ricardo G. López Santi, Eduardo Valeff, Claudio Duymovich, Fernando Sancholuz, Alejandro Aliatta, Norma Mijailovsky, Carlos Federico Giachello, Lus Castro, Claudia Becerra, Carlota Gómez, Elisa Riva, María Inés Urrutia, José E. Costa Gil* 358

Estratificación de riesgo en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. Correlación angiográfica. *Diego Stisman, Lilia Lobo Márquez, Mirta Santana, Arturo Fernández Murga, Manuel Romero, Ramiro Castellanos* 368

Reversión espontánea de la fibrilación auricular aguda. *Ana L. Tufare, Juan Erriest, Jorge A. Camilletti, Ariel Monteros, Pablo Pedroni, Juan A. Plastino* 373

REVISION

Precondicionamiento cardíaco: protección miocárdica endógena contra el infarto, las arritmias y la disfunción contráctil postisquémica. Primera parte. Precondicionamiento isquémico clásico. *Héctor F. del Valle, Jorge A. Negroni, Elena C. Lascano* 377

Bloqueo auriculoventricular completo en niños. *Oscar A. Pellizzon* 400

CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA

Drogas antimitóticas en Cardiología Intervencionista. El comienzo del éxito en la resolución de la reestenosis. *David L. Vetcher* 406

CASOS CLINICOS

Fenómeno de *no-reflow* secundario a lesión intimal durante la implantación de *stent* sin predilatación. *Vicens Marti, Josep M. Auge* 411

Síndrome de discinesia apical transitoria. A propósito de un caso. *Eva M. Pueo Crespo, José A. Diarte de Miguel, José M. Chopo Alcubilla, Luis J. Placer Peralta* 415

Mixoma de aurícula derecha. *Marcela Gómez, Isabel Masuda, Jorge López, Hugo Lastiri* 419

FORMACION DE POSTGRADO

Magíster de Ultrasonido en Cardiología. Resultados a cuatro años de su iniciación. *Eduardo M. Escudero, Ricardo E. Ronderos, Diomedes B. Corneli, Ana María Rancich* 422

RECERTIFICACION DEL TITULO DE ESPECIALISTA 429

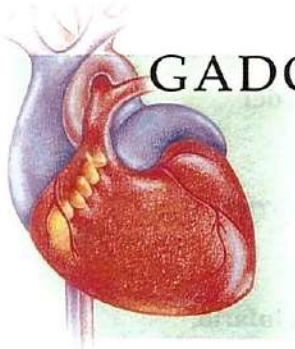
INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES 435

GADOPRIL®

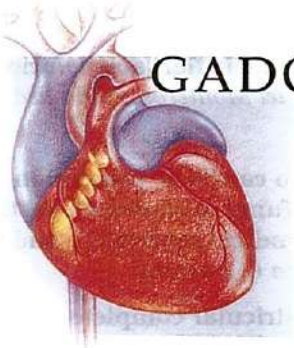
ENALAPRIL 2,5 / 5 / 10 / 20

El inhibidor de la E.C.A. elegido por:

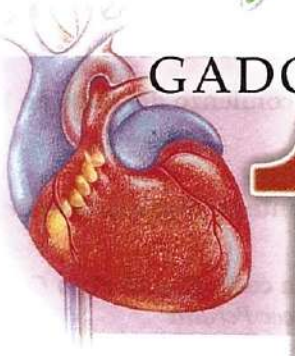
- *EFICACIA*
- *CALIDAD FARMACEUTICA*
- *CONFIABILIDAD*
- *MAYOR ECONOMIA*



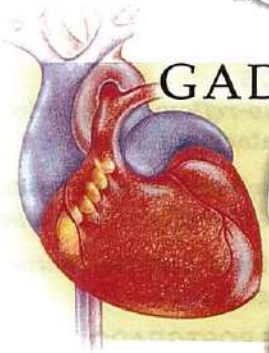
GADOPRIL 2,5



GADOPRIL 5



GADOPRIL 10



GADOPRIL 20

Medicación de costo racional

Mayores beneficios para su paciente

PRESENTACION:
GADOPRIL® 2,5: envases con 20 y 50 comprimidos ranurados en blisters aluminio/aluminio conteniendo 2,5 mg.
GADOPRIL® 5: envases con 20 y 50 comprimidos ranurados en blisters aluminio/aluminio conteniendo 5 mg.
GADOPRIL® 10: envases con 20 y 50 comprimidos ranurados en blisters aluminio/aluminio conteniendo 10 mg.
GADOPRIL® 20: envases con 20 y 50 comprimidos ranurados en blisters aluminio/aluminio conteniendo 20 mg.
Venta bajo receta.

Gador

Al Cuidado de la Vida

http://www.gador.com.ar

1. EDITORIAL

El trasplante de células precursoras y la reparación del miocardio insuficiente. Lo que sabemos y lo que ignoramos hoy 337

Stem-cell transplantation and repair of inssuficient myocardium. What we know and what we ignore

JUAN C. LINARES CASAS

2. ACTUALIZACIONES

Insuficiencia cardíaca avanzada 341

Advanced heart failure

LILIA L. LOBO MARQUEZ

En los países industrializados, la prevalencia de insuficiencia cardíaca (IC) se estima en 1,5% con una incidencia del 0,15% de nuevos casos por año. Aproximadamente el 10% de los pacientes con IC padecen IC avanzada (ICA). La definición de ICA incluye a pacientes con fracción de eyección < 30% en CF III-IV. Los avances terapéuticos, eléctricos y mecánicos originaron una población más grave aún, definida como CF V o grupo D (ACC/AHA). Es importante identificar a estos pacientes no sólo por su peor evolución sino por la posibilidad de que en este grupo tan avanzado los objetivos terapéuticos no se orienten a evitar la progresión de la enfermedad sino a factores mecánicos, hemodinámicos y arrítmicos.

Fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca 351

Atrial fibrillation in congestive heart failure

RAMIRO CASTELLANOS y col

La fibrilación auricular coexiste con la insuficiencia cardíaca en un 15% a un 30% de los casos. Su incidencia aumenta a medida que la insuficiencia cardíaca avanza. El pronóstico de ambas patologías asociadas está en relación con las variables ecocardiográficas (fracción de eyección) y hemodinámicas (presión capilar pulmonar). Disponemos de drogas para revertir y mantener el ritmo sinusal: amiodarona, dofetilide; sin embargo, pareciera que el control de la frecuencia no es peor que la reversión del ritmo. La irregularidad de los intervalos R-R pareciera ser el mayor determinante de evolución adversa en pacientes con insuficiencia cardíaca. La ablación del nodo auriculoventricular y la posibilidad de resincronizar para evitar la disinergia ventricular, resultado del marcapaso VVIR, podría ser una excelente opción en esta población. No debemos olvidar que la aurícula permanece fibrilada con posibilidades de embolia y silencio endocrino, por incapacidad de producir péptido natriurético auricular debido a la remodelación eléctrica de esta cámara.

3. ARTICULOS ORIGINALES

Riesgo cardiovascular global de una población en un programa de prevención primaria 358

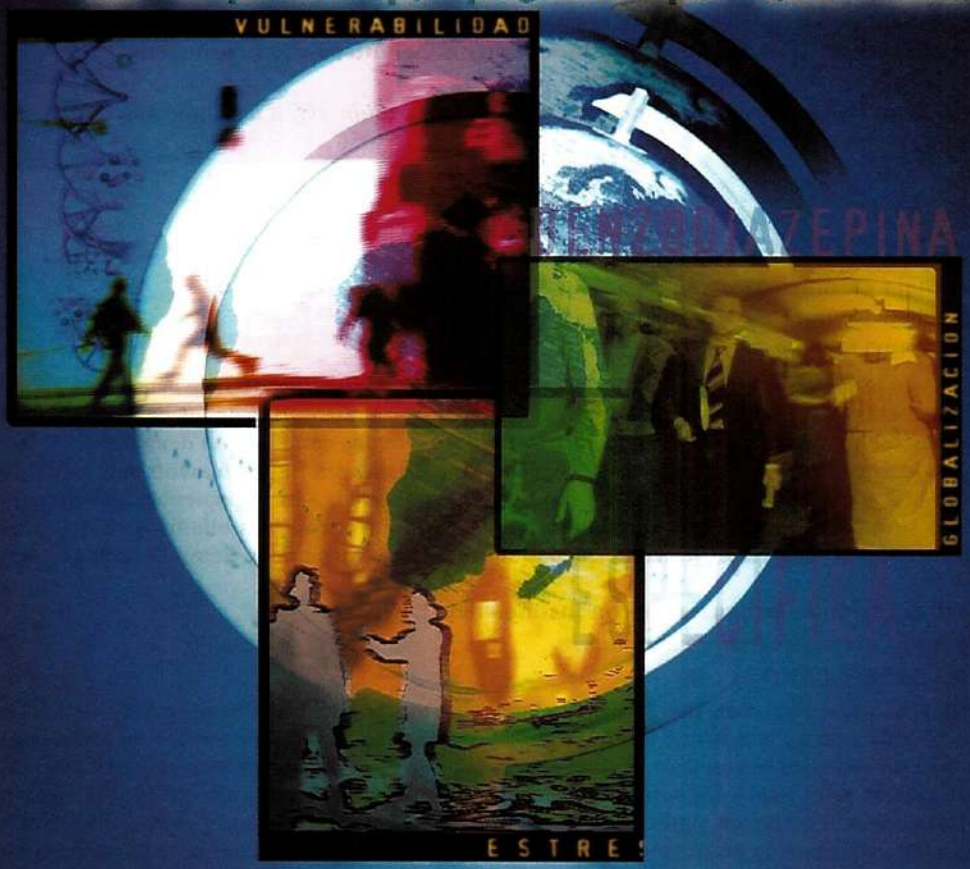
Global cardiovascular risk of a population in a primary prevention program

RICARDO G. LOPEZ SANTI y col

Se evaluó el riesgo cardiovascular global (RCG) en una población laboralmente activa que ingresó voluntariamente a un programa de prevención primaria de afecciones cardiovasculares. Se definió al RCG como la probabilidad de desarrollar un evento no fatal o muerte coronaria en los 10 años siguientes. Fueron considerados los siguientes parámetros: glucemia, colesterol, HDL- y LDL-colesterol, triglicéridos, índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura, presión sistólica y diastólica. Los resultados fueron: 48,4% RCG bajo, 26,2% RCG leve, 19,6% RCG moderado, 5,8% RCG alto y 0% RCG muy alto. Se demostró la utilidad del análisis multivariado de los factores de riesgo aunque se debería moderar el efecto de la edad y resultaría valioso incluir el IMC, el perímetro de cintura y la glucosa alterada en ayunas en la evaluación.

No podemos cambiar el mundo pero...

Si el precio que pagamos por observarlo



Alplax®

Alprazolam 0.25-0.5-1-2

Disminuye la vulnerabilidad frente al estrés

Alplax® XR

Alprazolam 0.5/1/2

Confort ansiolítico estable y por más tiempo

1 toma diaria

Liberación controlada

Gador EN SNC

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

Gador
Al Cuidado de la Vida

http://www.gador.com.ar

Estratificación de riesgo en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. Correlación angiográfica 368

Risk stratification in acute coronary syndromes without ST-segment elevation. Angiographyc correlation

DIEGO STISMAN y col

En los síndromes coronarios agudos es importante estratificar el riesgo para evaluar la terapéutica en la Unidad Coronaria. En el presente estudio, realizado con 40 pacientes, se evaluó la relación entre la determinación cualitativa de troponina T y el electrocardiograma (ECG) de admisión con la presencia de lesión angiográficamente significativa en el vaso relacionado. Se estratificó el riesgo mediante la combinación de ambos métodos. Se encontró asociación entre troponina T y lesión coronaria (p = 0,006). El infradesnivel de ST y la onda T bimodal se asociaron a lesión coronaria y fueron usados para definir como anormal al ECG. El riesgo de lesión coronaria usando ambos métodos en forma combinada fue del 98,8%, el 90,1%, el 87,3% y el 42% según pertenecieran al grupo: troponina T y ECG positivo, sólo el primero positivo, sólo ECG positivo o ambos negativos. El uso combinado de troponina T y ECG permite estratificar riesgo de lesión angiográficamente significativa en el vaso relacionado.

Reversión espontánea de la fibrilación auricular aguda 373

Spontaneous conversion of acute atrial fibrillation

ANA L. TUFARE y col

La variabilidad en la tasa de reversión espontánea de la fibrilación auricular aguda genera discrepancias sobre su manejo farmacológico. El objetivo de este trabajo fue determinar el porcentaje de reversión y tiempo de reversión espontánea de la fibrilación auricular y evaluar la recurrencia al mes y al año. Diecinueve pacientes con fibrilación auricular aguda fueron evaluados con electrocardiograma, laboratorio y ecocardiograma, y fueron tratados con digoxina para control de frecuencia. A las 12 horas del ingreso, los que permanecieron fibrilados recibieron amiodarona endovenosa durante 24 horas y oral por 48 horas. Los pacientes que revirtieron a ritmo sinusal fueron evaluados al mes y al año. Diecisiete (89,5%) de los 19 pacientes revirtieron espontáneamente, con tiempo medio de reversión de 375 minutos. Recibieron digoxina 12 de 17 pacientes. De los 2 pacientes (10,5%) que no revirtieron espontáneamente, uno pasó a ritmo sinusal con amiodarona y otro persistió fibrilado a las 48 horas del tratamiento. Al mes, los 17 pacientes mantuvieron ritmo sinusal. En el seguimiento, uno presentó arritmia. La alta tasa de reversión espontánea en este grupo y la baja recurrencia de la arritmia al año sugieren que el tratamiento farmacológico de la fibrilación auricular aguda no agregaría beneficios significativos.

4. REVISION

Precondicionamiento cardíaco: protección miocárdica endógena contra el infarto, las arritmias y la disfunción contráctil postisquémica. Primera parte. Precondicionamiento isquémico clásico 377

Heart preconditioning: innate myocardial protection against infarction, arrhythmias and postischemic contractile dysfunction. First part. Classic ischemic preconditioning

HECTOR F. DEL VALLE y col

El fenómeno de precondicionamiento isquémico fue formalmente descripto hace 16 años. La posibilidad de que este particular fenómeno de cardioprotección endógena pudiera ser inducido en el miocardio humano generó un considerable y entusiasta campo de investigación, situación que determinó un más acabado y detallado entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el daño por isquemia y reperfusión, al tiempo que proveyó resultados compatibles con la creencia de que el progreso de la necrosis miocárdica podía ser modificado invocando el desarrollo de esta particular cardioadaptación intrínseca al miocardiocito. La atención de diferentes grupos de investigación hizo posible un considerable progreso en la identificación de los gatilladores celulares y de los mecanismos de transducción que participan del proceso del precondicionamiento isquémico. La extrapolación clínica del fenómeno será posible cuando se desarrollen nuevas generaciones de fármacos capaces de mimetizar los efectos beneficiosos de las isquemias subletales del precondicionamiento. En consideración al enorme interés que ha despertado el precondicionamiento cardíaco es que hemos creído acertado realizar una evaluación racional de la información más relevante disponible hasta el momento, con el fin de facilitar el conocimiento y la comprensión de este particular fenómeno de cardioprotección.

LERCADIP®

LERCANIDIPINA

PARA UN MEJOR CONTROL DE LA HTA

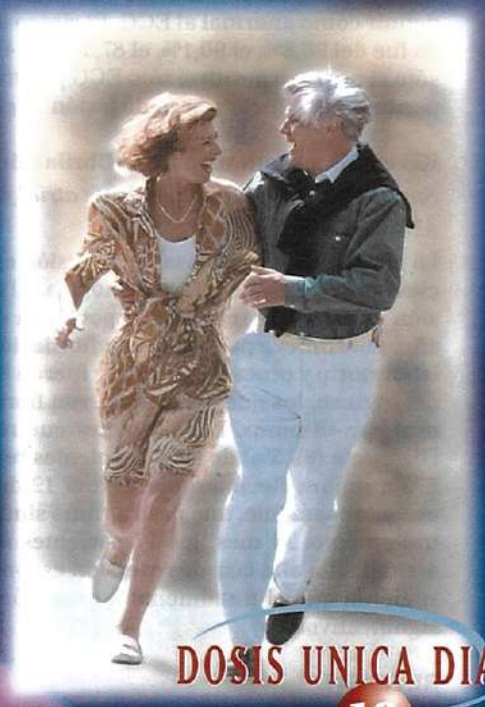
Potente y prolongada acción antihipertensiva.

Diseñado para superar los problemas del pasado.

Consolida la eficacia.

Mejora la tolerabilidad.

Menor costo de tratamiento.



DOSIS UNICA DIARIA

10 mg

LERCADIP®

LERCANIDIPINA

El calcioantagonista altamente lipofílico de 3ra generación.

RECORDATI

Presentaciones: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos

Gador

Al Cuidado de la Vida

http://www.gador.com.ar

Bloqueo auriculoventricular completo en niños 400
Complete atrioventricular block in children
OSCAR A. PELLIZZON

El bloqueo auriculoventricular completo (BAVC) en niños es una entidad poco frecuente (1 de cada 11.000 niños nacidos vivos). Puede ser adquirido (cirugías o miocarditis) o congénito. La incidencia de BAVC quirúrgico es baja y se produce por trauma sobre el nódulo auriculoventricular o sobre el haz de His. La recomendación habitual es observar al paciente, y si el BAVC no se resuelve se debe implantar un marcapasos en forma definitiva. El BAVC congénito puede presentarse tanto en corazones normales como en cardiopatías congénitas. En cuanto a su etiología, puede ser secundario a un desarrollo anormal del nódulo auriculoventricular o a una destrucción del sistema de conducción normal. También puede estar asociado con anormalidades del colágeno materno. Actualmente, con el advenimiento de la biología molecular, se están reconociendo los mecanismos electrofisiológicos del BAVC, que estarían relacionados con la inhibición de las corrientes de calcio. En la niñez, los pacientes generalmente son asintomáticos, pero en el largo plazo la mayoría necesita un marcapasos definitivo tipo DDD (R).

5. CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA

Drogas antimitóticas en Cardiología Intervencionista. El comienzo del éxito en la resolución de la reestenosis 406
Antimitotic drug in cardiovascular interventions
DAVID L. VETCHER

Los resultados obtenidos en el uso humano de agentes antimitóticos liberados localmente (intracoronarios) marcan el comienzo del éxito en la reducción de la tasa de reestenosis trasladándola a una cifra de un solo dígito. En este trabajo se evalúa el desarrollo de estrategias con potentes agentes antiproliferativos por vía endovascular, que actúan sobre el componente biológico de la reestenosis, capaces de inhibir el desarrollo de tejido neointimal intra-*stent*.

6. CASOS CLINICOS

Fenómeno de *no-reflow* secundario a lesión intimal durante la implantación de *stent* sin predilatación 411
No reflow phenomenon secondary to arterial trauma injury during direct stent implantation
VICENS MARTI y col

El fenómeno de *no-reflow* es una complicación poco habitual de la angioplastia coronaria convencional para la cual no existe un tratamiento óptimo. Exponemos el caso de un paciente que presentó dos lesiones severas no consecutivas en la arteria descendente anterior que fueron tratadas mediante implantación de dos *stents* sin predilatación. Se describe un fenómeno de *no-reflow* que se atribuyó a la lesión de la íntima y la media producida durante la implantación directa del *stent*. El flujo coronario mejoró después del tratamiento empírico con nitroglicerina intracoronaria a altas dosis y abciximab, fármaco antagonista de la glicoproteína de la membrana plaquetar IIb/IIIa.

Síndrome de discinesia apical transitoria. A propósito de un caso 415
Transient left ventricular apical ballooning. A case report
EVA M. PUEO CRESPO y col

El síndrome de discinesia apical transitoria es una entidad que inicialmente puede ser confundida con un infarto agudo de miocardio pero que presenta un curso y pronóstico diferentes. Es característico el hallazgo de coronarias sanas en la coronariografía, disquinesia apical y normalización de la función ventricular días o semanas más tarde. Se comunica el caso de una mujer de 72 años con la presentación y evolución típicas de este síndrome.

Mixoma de aurícula derecha 419
Right atrial cardiac myxoma
MARCELA GOMEZ y col

Los mixomas son el tipo más común de tumores cardíacos primarios. El propósito de este estudio fue analizar la forma clínica de presentación de un mixoma de aurícula derecha en una mujer joven. Las



El Atenolol con identidad asegurada...

ATENOLOL GADOR 25 / 50 / 100

ANTIHIPERTENSIVO CARDIOPROTECTOR DE UNA SOLA TOMA DIARIA

Gador en Cardiología

PRESENTACION: ATENOLOL GADOR: envases calendario (MEMORIPAK®) con 14, 28 y 56 comprimidos ranurados conteniendo 100 mg. ATENOLOL GADOR 50: envases calendario (MEMORIPAK®) con 28 y 56 comprimidos ranurados conteniendo 50 mg. ATENOLOL GADOR 25: envases calendario (MEMORIPAK®) con 28 y 56 comprimidos ranurados conteniendo 25 mg. Venta Bajo receta.

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

características clínicas de los mixomas están determinadas por su localización, tamaño y movilidad. La mayoría de los pacientes se presentan con uno o más síntomas de la tríada embolismo, obstrucción intracardíaca y síntomas constitucionales. Como la mayoría de los mixomas se localizan en la aurícula izquierda, es frecuente el embolismo sistémico. En la mayoría de los casos están afectadas las arterias cerebrales, incluyendo las arterias de la retina. En nuestro caso, la obstrucción intracardíaca producida por el mixoma, con movimiento paradójico del septum, dio lugar a alteraciones en el llenado ventricular y signos de bajo gasto cardíaco.

7. FORMACION DE POSTGRADO

Magíster de Ultrasonido en Cardiología. Resultados a cuatro años de su iniciación 422
EDUARDO M. ESCUDERO y col

8. RECERTIFICACION DEL TITULO DE ESPECIALISTA 429

9. INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES 435

DIGIMED: Lideres en Equipos de

ULTRASONIDO

Reacondicionados con Grarantía







Consulte por:
INTERSPEC XL
APOGEE CX
ATL UM-8
AMI AKHO 5000



DIGIMED
10° ANIVERSARIO

DIGIMED S.A. Giribone 1002 (C1427CAN) - Capital Tel.: (5411) 4555-3322 Fax: (5411) 4551-8377
Visite nuestra página web: **www.digimed.com.ar** Email: **ventas@digimed.com.ar**

Abbott Cardiovascular

TIADYL®
CANDESARTAN CILEXETIL

TIADYL® PLUS
CANDESARTAN CILEXETIL +HIDROCLOROTIAZIDA

Normorytmin®
CLH PROPAFENONA

NORTENSIN®
TRANDOLAPRIL

ISOPTINO®
VERAPAMILO

Darob®
SOTALOL

SIMDAX®
LEVOSIMENDAN

TARKA®
VERAPAMILO
TRANDOLAPRIL

ABBOTT
ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.
DIVISION PRODUCTOS FARMACEUTICOS

HOLTER LX

NorthEast Monitoring

De los creadores de
Holter for Windows®

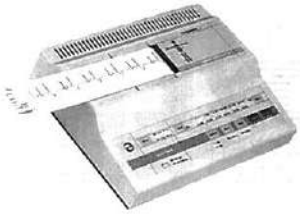
Sistema Holter LX Basic
Realmente Accesible



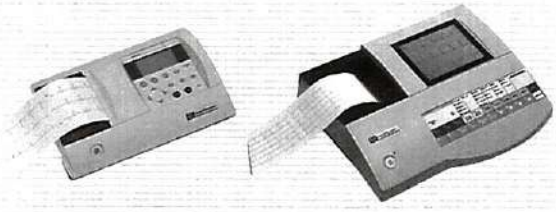
ELECTROCARDIÓGRAFOS

INNOMED

CE 0120



HeartMirror 1 IKO y 3D



Heart Screen 80G y 112D

ERGOMETRÍA



Software para PC de 3 y 12
canales mediante
Electrocardiógrafos Innomed.



PRESUROMETRÍA

Método de medición oscilométrico sin micrófono.
Confort, precisión y confiabilidad.
Validado según los protocolos de la SBH y AAMI. Pilas comunes o baterías recargables (provistas). Software bajo Windows en español muy fácil de usar.

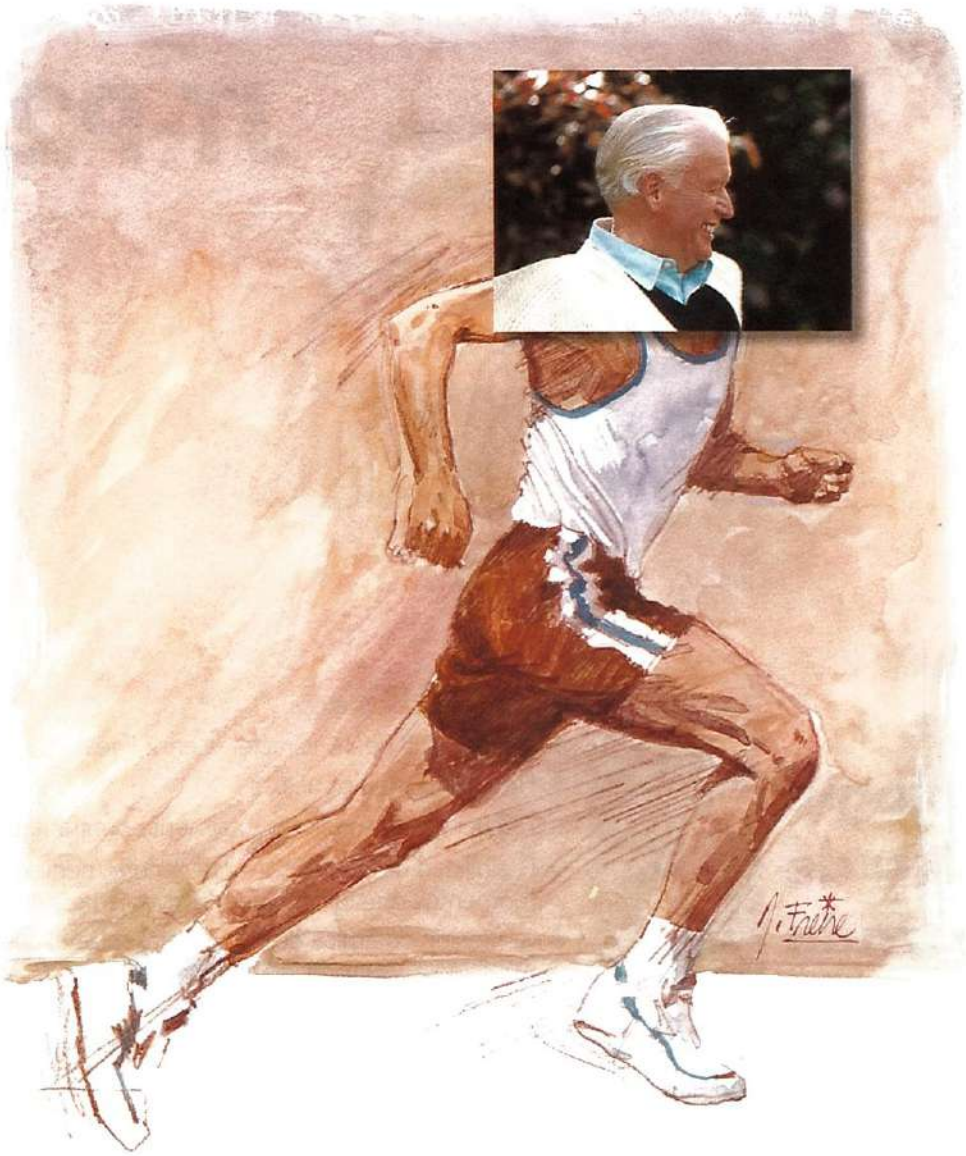
Meditech



DIGIMED

10° ANIVERSARIO

DIGIMED S.A. Giribone 1002 (C1427CAN) - Capital Tel.: (5411) 4555-3322 Fax: (5411) 4551-8377
Visite nuestra página web: **www.digimed.com.ar** Email: **ventas@digimed.com.ar**



Mayor potencia antiaterogénica

para proteger y prolongar la vida

LIPIBEC®

Atorvastatin 10, 20 y 40 mg

IVAX

INDUSTRIA ARGENTINA

Presurómetro JT-P24



Tecnología médica de avanzada en un producto NACIONAL



- Técnica Oscilométrica.
- Display LCD de 16 caracteres en 2 líneas.
- Hasta 120 mediciones.
- Frecuencia de medición totalmente programable para día y noche.
- Posibilidad de que el paciente genere mediciones en los momentos que lo considere conveniente.
- La presión dinámica de inflado maximiza el confort, limitando el inflado a 30 mmHg superiores a la última presión sistólica.
- En caso de error, automáticamente el equipo reintenta la medición al minuto de haberse realizado el evento.
- Alimentación: Cuatro (4) pilas de 1,5V (AA) alcalinas
- Dimensiones: 96mm X 101mm X 54mm
- Back-up de datos con pila interna
- Peso: 360 grs. (con baterías)
- Garantía: dos años

PROMOCIÓN ESPECIAL

Contado: $ 3000

Ant.: $1000 y 6 cuotas de $ 423

JotaTec

Una empresa al servicio de los médicos y de la salud

www.jotatec.com.ar

Maipú 231, 4to. Piso, Oficina 64 (C1084ABE), Capital Federal, Republica Argentina
Tel/Fax 011-4328-8441 / info@jotatec.com.ar

ARTERIOSAN®

AMLODIPINA 5 y 10 mg



La AMLODIPINA más económica del país

POSOLOGIA: 1 Comprimido por día

PRESENTACION: Envases conteniendo 30 comprimidos

Descuento
PAMI 50 %
IOMA 100 %

EL DESCUENTO EN OBRAS SOCIALES
Y PREPAGAS LA HACEN AUN MAS ECONOMICA

ARTERIOSAN®-PLUS

AMLODIPINA-BENAZEPRIL 2,5/10 – 5/10 mg



La Asociación más económica

POSOLOGIA: 1 Cápsula por día

PRESENTACION: Envases conteniendo 30 cápsulas

MICROSULES-BERNABO
Terrada 2346/48 - C1416ARZ - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel.: 4501-3278/79 - Fax: 4501-6426
E-mail: monografico@microsulesybernabo.com.ar
www.microsulesybernabo.com.ar

Información abreviada del producto: TRITACE® / TRITACE® PREVENT RAMIPRIL

Venta bajo receta. Comprimidos: industria argentina. Cápsulas: industria francesa. **Presentaciones:** Comprimidos recubiertos de 2,5 mg por 30 y 60 y de 5 mg por 30. Cápsulas de 10 mg por 30. Composición: ramipril 2,5 mg, 5 mg y 10 mg. **Excipientes:** c.s. Acción terapéutica: antihipertensivo (produce vasodilatación por inhibición de la ECA). **Indicaciones: Prevención:** para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cardiovascular o muerte por causas cardiovasculares en pacientes desde los 55 años de edad con alto riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares mayores debido a la presencia de al menos uno de los siguientes factores: antecedentes de enfermedad arterial coronaria, o de accidente cerebrovascular, o de enfermedad vascular periférica, o diabetes que se presente acompañada de por al menos algún otro factor de riesgo cardiovascular (hipertensión, niveles de colesterol total elevados, niveles de HDL bajos, tabaquismo actual o microalbuminuria documentada). **Hipertensión:** para reducir la presión arterial, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Insuficiencia cardiaca congestiva, también en combinación con diuréticos. Tratamiento de pacientes que, en los primeros días posteriores a un infarto agudo del miocardio, presenten signos clínicos de insuficiencia cardiaca congestiva. En caso de nefropatía confirmada en individuos no diabéticos, para retardar la progresión de la insuficiencia renal y el desarrollo de una insuficiencia renal terminal que requiera diálisis y transplante renal. No es apto para el tratamiento de la hipertensión resultante de hiperaldosteronismo primario. **Dosificación y administración:** la dosis debe basarse en el efecto deseado y en la tolerancia individual del paciente. El tratamiento requiere supervisión médica periódica. Ingerir con suficiente cantidad de líquido. No masticar ni triturar los comprimidos. Los alimentos no afectan la absorción de ramipril. Ver información completa de prescripción para poblaciones especiales. ***a) Prevención cardiovascular:*** dosis inicial recomendada: 2,5 mg de Tritace® una vez al día. La dosis usual de mantenimiento es de 10 mg de Tritace® una vez por día. Los pacientes que ya han sido estabilizados a dosis más bajas de Tritace® para otras indicaciones, deberán ser titulados –cuando sea posible– hasta 10 mg de Tritace® una vez por día. ***b) Tratamiento de la hipertensión:*** dosis inicial recomendada: 2,5 mg de Tritace® una vez al día; dosis de mantenimiento habitual: 2,5 a 5 mg de Tritace® por día; dosis diaria máxima permitida: 10 mg de Tritace®. En pacientes con deterioro de la función renal y un clearance de creatinina de entre 50 y 20 ml/min por 1,73 m2 de superficie corporal, la dosis diaria inicial es generalmente de 1.25 mg de Tritace®; la dosis máxima diaria permitida en este caso es de 5 mg de Tritace®. ***c) Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva:*** dosis inicial recomendada: 1,25 mg de Tritace® una vez al día; dosis diaria máxima permitida: 10 mg de Tritace®. ***d) Tratamiento después de infarto de miocardio:*** dosis inicial recomendada: 5 mg de Tritace® por día, dividida en dos dosis individuales de 2,5 mg cada una, una a la mañana y otra a la noche; dosis diaria máxima permitida: 10 mg de Tritace®. ***e) Tratamiento de nefropatía confirmada*** (de origen no diabético: dosis inicial recomendada: 1,25 mg de ramipril (medio comprimido de Tritace® 2,5 mg) una vez por día. La dosis puede incrementarse según la respuesta del paciente. La dosis máxima diaria aconsejable es de 5 mg de Tritace®. **Contraindicaciones:** hipersensibilidad a ramipril, a cualquier otro inhibidor de la ECA o a alguno de los excipientes. Antecedentes de edema angioneurótico. Estenosis arterial renal hemodinámicamente relevante, bilateral o unilateral en el riñón único. Pacientes hipotensos o hemodinámicamente inestables. Embarazo y lactancia. Evitar utilizar inhibidores de la ECA concomitantemente con tratamientos extracorpóreos que provocan contacto de la sangre con superficies de carga negativa, ya que dicho uso puede causar reacciones anafilactoides severas. **Precauciones y advertencias:** la aparición de edema angioneurótico durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA exige la inmediata interrupción del fármaco. Todavía no se dispone de experiencia suficiente respecto del uso de Tritace® en niños, en pacientes con deterioro severo de la función renal (clearance de creatinina inferior a 20 ml/min por 1,73 m2 de superficie corporal) y en pacientes dializados. Al tratar pacientes con el sistema renina-angiotensina hiperestimulado, proceder con especial cuidado; las dosis iniciales o los aumentos iniciales de la dosis deben estar acompañados de un estricto control de la presión sanguínea (en general, se recomienda corregir deshidratación, hipovolemia o depleción salina antes de iniciar el tratamiento). En pacientes con deterioro de la función hepática, la respuesta a Tritace® puede incrementarse o reducirse. Se recomienda controlar la función renal y el potasio sérico en las semanas iniciales del tratamiento con un inhibidor de la ECA. También es conveniente realizar recuentos de glóbulos blancos. Pueden alterarse las capacidades de concentración y reacción generando riesgo para operar maquinarias. **Interacciones:** tratamientos extracorpóreos que provocan contacto de la sangre con superficies de carga negativa. Sales de potasio y diuréticos ahorradores de potasio. Agentes antihipertensivos. Simpaticomiméticos vasopresores. Alopurinol, corticoesteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que puedan alterar el hemograma. Sales de litio. Agentes antidiabéticos. Antiinflamatorios no esteroides y ácido acetilsalicílico. Heparina. Alcohol. Sal de mesa. **Embarazo y lactancia:** contraindicado. **Reacciones adversas:** ***Sistemas cardiovascular y nervioso:*** cefalea, trastornos del equilibrio, taquicardia, debilidad, somnolencia, aturdimiento o deterioro del poder de reacción. Raramente edema periférico, rubor, mareos, tinnitus, fatiga, nerviosismo, depresión, temblor, intranquilidad, trastornos de la visión, trastornos del sueño, confusión, ansiedad, impotencia eréctil transitoria, palpitaciones, sudoración, trastornos de la audición, somnolencia, trastornos de la regulación ortostática, así como de reacciones severas, tales como angina de pecho, arritmias cardíacas y síncope. Rara vez hipotensión severa, isquemia miocárdica o cerebral, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular isquémico, exacerbación de los trastornos de perfusión debido a estenosis vasculares, precipitación o intensificación del fenómeno de Raynaud o parestesia. ***Riñón y equilibrio electrolítico:*** en casos poco comunes, aumento de urea sérica y creatinina, y deterioro de la función renal. Rara vez puede presentarse un aumento de potasio sérico. ***Tracto respiratorio, reacciones anafilácticas/anafilactoides y cutáneas:*** comúnmente tos seca irritativa. Rara vez pueden desarrollarse congestión nasal, sinusitis, bronquitis, broncoespasmo y disnea. ***Tracto digestivo, hígado:*** son poco comunes los casos de náuseas, aumentos en los niveles séricos de enzimas hepáticas y/o bilirrubina e ictericia colestática. ***Reacciones hematológicas:*** puede desarrollarse una leve reducción en el recuento de glóbulos rojos, en el contenido de hemoglobina y en el recuento de glóbulos blancos o plaquetas. ***Otros efectos adversos:*** es poco común que se desarrollen conjuntivitis, calambres musculares, reducción de la libido, pérdida de apetito y trastornos del olfato y del gusto, o de pérdida parcial y a veces total del gusto. Sólo bajo prescripción médica. Conservar a menos de 25°C. INFORMACIÓN COMPLETA PARA SU PRESCRIPCIÓN DISPONIBLE A SU SOLICITUD. Especialidad Medicinal autorizada por el M.S. Certificado N° 38.802. AVENTIS PHARMA S.A. – Paraguay 866, 5°B – C1057AAL Cdad. de Buenos Aires. Director Técnico: Bioquímico y Farmacéutico Silvio M. Riegner. AVAPI003/Feb02(local)+VTR. ***Referencias:*** 1. PDR 2002 2. Adaptado de Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosh J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study investigators. N Engl J Med 2000 Jan 20; 342(3):145-53.

El empleo de productos originales favorece el descubrimiento e investigación de nuevos medicamentos que contribuyen a una mejor calidad de vida.

Av. Int. Tomkinson 2054
B1642EMU - San Isidro, Pcia. de Bs. As.
Tel.: (011) 4732-5000
www.aventispharma.com.ar

Aventis

TRITACE Prevent

Ramipril 10 mg

Nueva Indicación
Salva Vidas
Prevención cardiovascular

Único IECA aprobado para la prevención cardiovascular[1]

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA
Hope[2]

ENFERMEDAD CORONARIA
STROKE
ENFERMEDAD VASCULAR PERIFERICA
DIABETES



Sume Protección

El empleo de productos originales favorece el descubrimiento e investigación de nuevos medicamentos que contribuyen a una mejor calidad de vida.

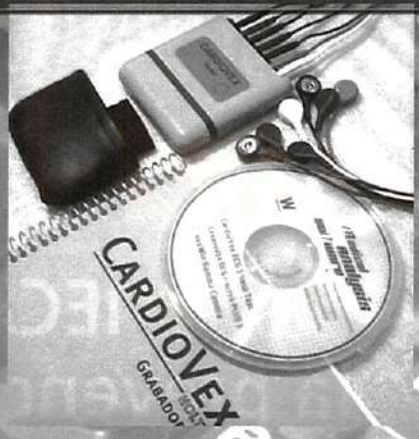
Av. Int. Tomkinson 2054
B1642EMU - San Isidro, Pcia. de Bs. As.
Tel.: (011) 4732-5000
www.aventispharma.com.ar

Cardiovex holter

SISTEMA DE MONITOREO ELECTROCARDIOGRAFICO AMBULATORIO

3 Canales

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



Para descargar del estudio se necesita una computadora personal a la cual se conecta el Holter, mediante un cable, provisto, al puerto paralelo o Usb de la misma. El software realiza el análisis automático para detección y clasificación de arritmias y variaciones del nivel de segmento ST en forma simultanea.

- Clasificación automática en categorías de latidos con alteraciones.
- Pagina de 10 minutos, 1 minuto y 6 segundos por pantalla (26 mm/seg)
- Sobre impresión a 120X la velocidad normal.
- Gráfico de tendencias de 24 hs. Que incluye frecuencia cardíaca, nivel del segmento ST y número de arritmias/min.
- Plantilla de latidos con alteraciones para facilitar su revisión.

El informe final puede realizarse en impresoras a chorro de tinta (b/n y color).

- Trazado electrocardiográfico comprimido de una hora por hoja. Permite realizar trazados completos de 24 hs.
- Hoja de trazado estándar de 25mm/seg con grilla milimetrada.
- Cuadro de tendencias y/o histogramas durante 24 hs.
- Sumario de arritmias en cada hora y durante 24 hs.

Pesos
Patacones
Lecop


Liviano 98g.


Modelo USB


Modelo paralelo

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

Filten®

CARVEDILOL 3,125 - 6,25 - 12,5 - 25 mg

Antihipertensivo - Antianginoso - Tratamiento de la ICC

Un cambio total de paradigma

- Unico Betabloqueante aprobado por la FDA en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca
- De elección en pacientes con HTA y patologías plurimetabólicas
- Un cambio sustentado en la evidencia clínica
- Una significativa reducción de riesgos en patologías cardiovasculares



Suficiente y APROBADO

PRESENTACIONES:

3,125 mg x 28 comprimidos ranurados
6,25 mg x 28 comprimidos ranurados
12,5 mg x 28 comprimidos ranurados
25 mg x 28 comprimidos ranurados

Gador en Cardiología

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

Línea Cardiovascular Servier

A la vanguardia...

... en el tratamiento de

- **la hipertensión arterial**
- **la insuficiencia cardíaca**
- **la isquemia coronaria**



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



VASTAREL 20 - Trimetazidina 20mg
El primer antiisquémico metabólico para el tratamiento óptimo del paciente coronario



NATRILIX SR - Indapamida 1,5mg
El diurético antihipertensivo de referencia para una cardioprotección óptima



HYPERIUM - Rilmenidina 1mg
El primer agente imidazólico que controla la TA y el síndrome metabólico asociado



PRETERAX - Perindopril 2mg + indapamida 0,625mg
Un nuevo enfoque para el tratamiento inicial de la HTA

Servier Argentina S.A.
Av. Belgrano 1480
(1093) Buenos Aires
República Argentina
4383-5051 Fax.: 4383-4145

SERVIER

Lo invitamos a visitar

www.CARDIOLAB.com.ar

Fuente de información actualizada para

- **Médicos**
- **Pacientes**
- **Instituciones**

Sobre

Marcapasos
Desfibriladores
Válvulas Cardíacas
Resincronizadores
Stents
Electrofisiología

CARDIOLAB

TECNOLOGIA PARA LA SALUD

Av Córdoba 1345, 9º piso, C1055AAD Buenos Aires ▪ (011) 4813-9620 / Fax: 4815-1426

El Holter Argentino

3 Canales - Full Disclosure - 24/48 hs.



HCI AA 348.1

- **Análisis Asistido**
- **Funciona con 2 pilas AA**
  (Adicional pilas ecargables y cargador $150,-)
- **Adquiere 225 Muestras por segundo**
  (Brinda un excelente trazado)
- **Tan sólo 250 gr. con pilas**
- **Protección contra robo**

Consulte por nuestros equipos para ergometrìa



Nuevo software disponible

$ 3.330,- pesos (*)

Final (Iva Incluido) (**)

Consulte descuentos por pago contado y por cantidad.

Precio de lista: **$ 3.330,-** Final (*)
(IVA incluido) (**)
Financiación (Precio de Lista)
$ 1.665,- de contado y 6
cheques de **$ 278,-**

Contáctenos en:

S.C. Servicios Computados S.A. División Medicina
(54-11) 4827-4666 Líneas Rotativas
Junín 1120 1° piso 1113 - Buenos Aires - Argentina
www.holter.com.ar
holter@fibertel.com.ar

SERVICIOS COMPUTADOS

(*)Sujeto a cambios sin previo aviso. El equipo no incluye pilas ni cargador.
(**) El equipo se vende completo, requiere PC con Windows 98 ó superior. Incluye portafolio.
(***) Las imàgenes son ilustrativas.

A 1 cuadra de la Facultad de Medicina (UBA)
Mas de 10 años en la Cardiología
Envíos dentro y fuera del País.



LIPOCAMBI®

ATORVASTATIN 10 y 20 mg



PAMI
40%
DESCUENTO

El ATORVASTATIN MAS ECONOMICO en PAMI

Además de su menor precio, el descuento de su Farmacia, Obra Social, Prepagas, etc., lo convierte aún en MAS ECONOMICO.

MICROSULES-BERNABO
Terrada 2346/48 • C1416ARZ • Ciudad Autónoma de Buenos Aires • Tel.: 4501-3278/79 • Fax: 4501-6426
E-mail: monografico@microsulesybernabo.com.ar • www.microsulesybernabo.com.ar

MSD PRESENTA UN NOVEDOSO AVANCE PARA SUS

NUEVO EZETROL®

(ezetimibe)

UN PODEROSO ALIADO DESDE EL INICIO



References
1. Datos en archivo MSD Argentina. **2.** Shepherd J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolemia. *Eur Heart J Suppl* 2001;3(Suppl D:E2-E5. **3.** Bays HE, Moore PB, Drehobl MA et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: Pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001;23:1209-1230.

PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA.

PRIMERO DE UNA NUEVA CLASE

NUEVO en el tratamiento del colesterol

EFICACIA, POTENCIA Y RAPIDEZ

PRESCRIBA EZETROL CONJUNTAMENTE CON UNA ESTATINA PARA SUS PACIENTES HIPERCOLESTEROLÉMICOS QUE:

- NECESITAN UNA IMPORTANTE REDUCCIÓN DE C-LDL
- NO HAN ALCANZADO LAS METAS DE C-LDL
- EZETROL MEJORÓ TAMBIÉN LOS NIVELES DE TG Y C-HDL
- LAS REDUCCIONES MÁXIMAS SE OBTUVIERON GENERALMENTE EN DOS SEMANAS[1]

MECANISMO DE ACCIÓN ÚNICO Y COMPLEMENTARIO AL DE LAS ESTATINAS[2]

- El primero de una nueva clase de inhibidores de la absorción del colesterol[3]

BUENA TOLERABILIDAD Y PERFIL DE SEGURIDAD

- EZETROL ha sido evaluado en más de 4.700 pacientes en estudios clínicos. La incidencia de efectos adversos reportados asociados con el uso de EZETROL fue similar a Placebo[1]

CONVENIENTE DOSIFICACIÓN DE UNA VEZ AL DÍA

- EZETROL 10 mg junto con una estatina, en cualquier dosis[1]

Antes de prescribir, por favor consultar la Información para Prescribir adjunta.

Para la administración conjunta con una estatina, por favor tener en cuenta las recomendaciones de cada estatina.

C-LDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; C-HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad; TC: colesterol total; TG: triglicéridos

EZETROL (ezetimibe) es marca registrada de MSP Singapore Company, LLC.
Copyright © 2003 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ USA Todos los derechos reservados

07-04 EZ-03-RA (W-6004-J) 3011-J
www.msd.com.ar

MSD

CIRCULAR INTERNACIONAL DEL PRODUCTO
EZETROL® (ezetimibe)
Comprimidos

CLASE TERAPEUTICA

EZETROL® (ezetimibe) es una nueva clase de compuestos hipolipemiantes que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y los esteroles vegetales relacionados.

INDICACIONES

Hipercolesterolemia primaria

EZETROL®, administrado con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) o solo, está indicado como tratamiento adyuvante de la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total (CT), lipoproteína de baja densidad-colesterol (LDL-C), apolipoproteína B (Apo B) y triglicéridos (TG) y para el incremento de la lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-C), en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no-familiar).

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo)

EZETROL®, administrado con una estatina, está indicado para la reducción de los niveles elevados de CT y LDL-C en pacientes con HFHo. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, LDL aféresis).

Sitosterolemia Homocigota (Fitosterolemia)

EZETROL® está indicado para la reducción de los niveles elevados de sitosterol y campesterol en pacientes con sitosterolemia familiar homocigota.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION

El paciente debe estar sometido a una dieta hipolipemiante adecuada y debe continuar con la misma durante el tratamiento con EZETROL®.

La dosis recomendada de EZETROL® es 10 mg una vez por día, utilizado solo o en combinación con una estatina. EZETROL® puede administrarse en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Uso en pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes pediátricos

Niños y adolescentes ≥ 10 años: No se requieren ajustes de la dosis.

Niños menores de 10 años: No se recomienda el tratamiento con EZETROL®.

Uso en deterioro hepático:

En los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child Pugh 5 a 6) no se requiere un ajuste de la dosis. El tratamiento con ezetimibe no se recomienda en los pacientes con disfunción hepática moderada (puntaje de Child Pugh 7 a 9) o severa (puntaje de Child Pugh > 9). (Ver PRECAUCIONES).

Uso en deterioro renal:

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con deterioro renal.

Administración concomitante con secuestrantes de ácidos biliares

La administración de EZETROL debe realizarse 2 o más horas antes o 4 ó más horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación.

Cuando EZETROL vaya a ser administrado con una estatina, sírvase referirse al prospecto de esa estatina en particular.

PRECAUCIONES

Cuando EZETROL® se administre en combinación con una estatina, por favor remitirse al Prospecto Interno de esa estatina en particular.

Enzimas hepáticas

En estudios de co-administración controlados, en los que los pacientes recibieron EZETROL® en combinación con una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 X el límite superior normal [LSN]). Cuando EZETROL® se administre concomitantemente con una estatina, las pruebas de función hepática se deben llevar a cabo al inicio del tratamiento y según las recomendaciones de la estatina (ver EFECTOS COLATERALES).

Insuficiencia hepática

Debido a que no se conocen los efectos del incremento de la exposición a ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, no se recomienda el empleo de EZETROL® en estos pacientes.

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimibe administrado en combinación con fibratos; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de EZETROL® y fibratos (ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Ciclosporina

Debe tenerse precaución al iniciarse ezetimibe en pacientes en tratamiento con ciclosporina (ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

EMBARAZO

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la droga durante el embarazo. Los estudios realizados en animales a los que se administró ezetimibe solo, no indican efectos nocivos directos o indirectos en lo que respecta a embarazo, desarrollo fetal/embrionario, parto o desarrollo posnatal. No obstante se recomienda precaución cuando se prescriba la droga a una mujer durante la gestación.

Cuando ezetimibe se administró en combinación con lovastatina, simvastatina, pravastatina o atorvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en los estudios de desarrollo embrionario-fetal en ratas gestantes. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas.

Cuando ezetimibe sea administrado en combinación con una estatina, por favor remitirse al Prospecto Interno de esa estatina en particular.

LACTANCIA

Los estudios en ratas han demostrado que ezetimibe se excreta en la leche. Se desconoce si la droga se excreta en la leche humana; por lo tanto, EZETROL® no debe administrarse a las mujeres durante la lactancia a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el lactante.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En los estudios preclínicos se ha demostrado que ezetimibe no induce el sistema de enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre ezetimibe y las drogas que se sabe que son metabolizadas por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 ó N-acetiltransferasa.

Ezetimibe no tuvo efectos sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida, midazolam o warfarina durante la co-administración de las drogas. La administración concomitante de cimetidina con ezetimibe no tuvo efectos sobre la biodisponibilidad de ezetimibe.

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimibe pero no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad del mismo. Este descenso en de la tasa de absorción no se considera clínicamente significativo.

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó el AUC promedio de ezetimibe total (ezetimibe + ezetimibe-glucurónido) aproximadamente un 55%. El incremento en la reducción del LDL-C derivado de agregar ezetimibe a la colesteramina puede verse reducido por esta interacción.

Ciclosporina: En un estudio en ocho pacientes post-transplante renal con un clearance de creatinina superior a 50 ml/min con una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimibe resultó en un aumento de 3.4 veces (rango 2.3 a 7.9) en el ABC de ezetimibe total en comparación con la población de controles sanos de otro estudio (n=17). En un estudio diferente, un paciente con transplante renal con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 13.2 ml/min/1.73 m2) que estaba recibiendo medicaciones múltiples, incluyendo ciclosporina, demostró una exposición superior a 12 veces a ezetimibe total comparado con los controles concurrentes.

Fibratos: La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozil aumentó las concentraciones de ezetimibe total (ezetimibe + ezetimibe-glucurónido) aproximadamente 1,5- y 1,7- veces, respectivamente; no obstante, estas elevaciones no se consideran clínicamente significativas. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimibe administrado con fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, dando lugar a colelitiasis. En un ensayo preclínico en perros, ezetimibe incrementó el colesterol en la bilis vesicular. Aunque se desconoce si este hallazgo preclínico es aplicable a los humanos, no se recomienda la administración combinada de EZETROL® con fibratos hasta que se estudie su uso en pacientes.

Estatinas: No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas durante la co-administración de ezetimibe con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina o fluvastatina.

EFECTOS COLATERALES

Los estudios clínicos de 8 a 14 semanas de duración, en los cuales se administró EZETROL® a la dosis de 10 mg diarios, solo o en combinación con una estatina, a 3366 pacientes demostraron que: EZETROL® comúnmente fue bien tolerado, las reacciones adversas usualmente fueron leves y transitorias, la incidencia global de efectos secundarios reportada con EZETROL® fue similar a la comunicada con placebo, y la tasa de interrupción de la terapia debida a experiencias adversas fue comparable entre EZETROL® y placebo.

Las siguientes reacciones adversas comunes (≥ 1/100, < 1/10) vinculadas a la droga se informaron en los pacientes que recibieron tratamiento con EZETROL® administrado solo (n= 1691) o en combinación con una estatina (n= 1675):

EZETROL administrado como droga única: cefalea; dolor abdominal, diarrea.

EZETROL co-administrado con una estatina: cefalea, fatiga; dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, náuseas; incremento de ALT (TGP); incremento de AST (TGO); mialgia.

Valores de laboratorio: En estudios clínicos controlados con monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas [(ALT y/o AST ≥ 3 X VSN, consecutiva] fue similar entre EZETROL® (0,5 %) y placebo (0,3 %). En los ensayos de administración concomitante, la incidencia fue del 1,3 % en los pacientes tratados con EZETROL® en combinación con una estatina y del 0,4 % en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones por lo general fueron asintomáticas, no se asociaron con colestasis y retornaron a los valores basales después de interrumpido el tratamiento o con la continuación del mismo (Ver PRECAUCIONES).

Los aumentos clínicamente importantes de CPK (≥ 10 X VSN) en los pacientes tratados con EZETROL®, administrado solo o en combinación con una estatina, fueron similares a las elevaciones observadas con el placebo o la estatina cuando se administraron solos, respectivamente.

Experiencia post-comercialización

Se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia post-comercialización:

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y erupción cutánea.

SOBREDOSIS

No se informaron casos de sobredosis con la administración de EZETROL®. La administración de ezetimibe a la dosis de 50 mg/día, a 15 sujetos por hasta 14 días, generalmente fue bien tolerada. Ante la eventualidad de una sobredosis se recomienda instituir tratamiento sintomático y de sostén.

CONSERVACIÓN

No conservar por encima de los 30°C (86°F). Conservar en el envase original.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10 y 20 comprimidos de 10 mg.

NUEVA PRESENTACIÓN

CORBIS®-D

1 dosis diaria

Bisoprolol 5 mg
+
Hidroclorotiazida 12,5 mg



- Mayor Efecto Antihipertensivo
- Comprobada Protección Antihipertensiva las 24 horas con una única dosis diaria
- Segura utilización en pacientes de cualquier sexo, edad y con otros factores de riesgo concomitantes
- Ausencia de alteraciones en los niveles séricos de potasio, glucosa, ácido úrico y del perfil lipídico

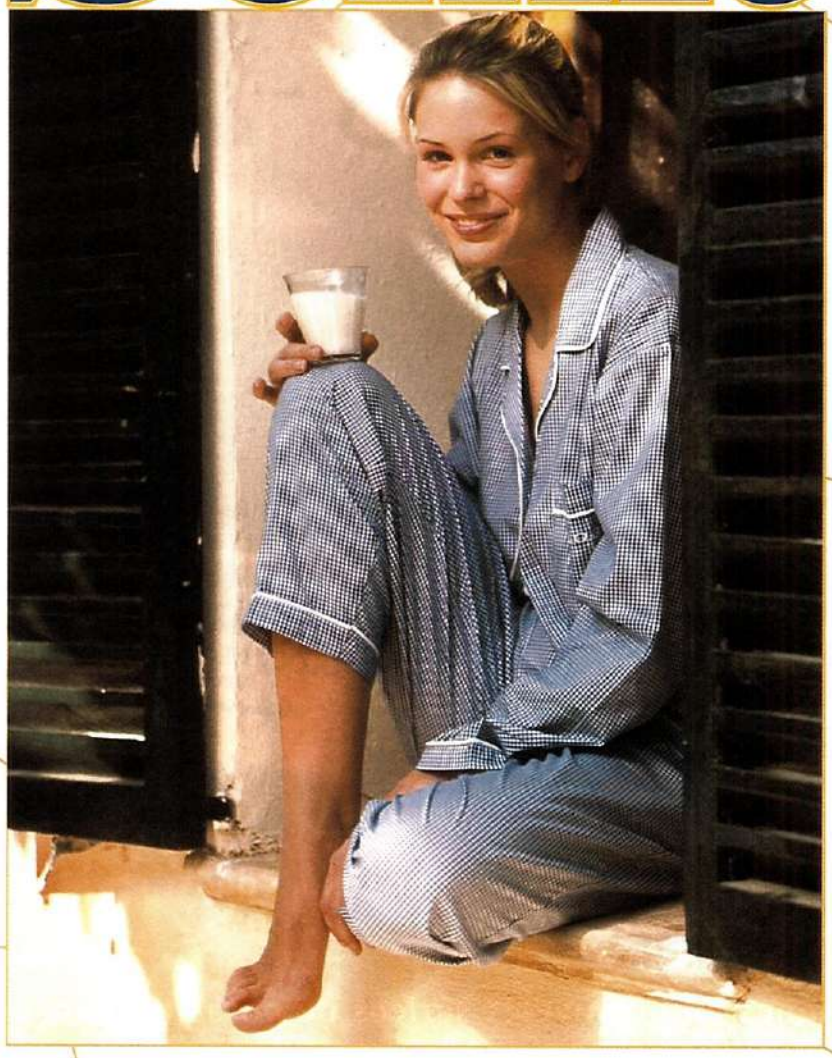
Donde confluyen las virtudes de la terapia antihipertensiva

COMPROMISO CON EL PAÍS

ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA
www.roemmers.com.ar

ZOLPIDEM 10 mg

Somit®



Diseñado para dormir bien y despertar alerta

- Unica molécula diseñada para respetar la arquitectura del sueño y obtener "selectividad hipnótica" clínica.
- Posibilita la administración "según necesidad" o en "forma continua".

PRESENTACION: Envase con 30 comprimidos ranurados.

Gador EN SNC

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

FDA
APROBADO
LOSARTAN

PAXON®

losartan 50mg

CONTROL EFECTIVO DE SU PACIENTE HIPERTENSO

PAXON® D

LOSARTAN 50mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg



UN NUEVO DISEÑO PARA UN MEJOR DESCENSO

Acción sinérgica antihipertensiva, gracias al AAII con mayor experiencia clínica presente y al diurético más empleado por su reconocida eficacia.

Gador en Cardiología

Presentaciones:
PAXON® envase calendario (MEMORIPAK®) conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.
PAXON D® envase calendario (MEMORIPAK®) conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

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

Temis Lostaló
Cardiovascular



VAPRESAN®
ENALAPRIL
5 / 10 / 20 mg
30 - 60 comp. ran.

VAPRESAN® DIUR
ENALAPRIL + HIDROCLOROTIAZIDA
30 comp. ran.

NIVELIPOL®
Simvastatina
10 / 20 mg
30 comp. ran.

Calpres®
Amlodipina
5 / 10 mg
30 - 60 comp.

DILACOR®
barnidipina
10 mg
30 cáps.

TemiSartán®
LOSARTAN
50 mg
15 - 30 comp.

LOSTAPROLOL®
BISOPROLOL
5 / 10 mg
30 comp.

Visite nuestra página web
PresionArterial.com
www.presionarterial.com

Temis Lostaló

Línea Cardiovascular

Adalat® Oros*

NIFEDIPINO OROS
INVESTIGACION ORIGINAL
BAYER (Bay a 1040)

*Sistema Oral de Liberación Osmótica

Adalat® Retard

NIFEDIPINO 10 mg y 20 mg
INVESTIGACION ORIGINAL
BAYER (Bay a 1040)

Adalat® Cápsulas

NIFEDIPINO 10 mg
INVESTIGACION ORIGINAL
BAYER (Bay a 1040)

Acido acetilsalicílico 100 mg

CARDIOASPIRINA®

Acarbose (Bay g 5421) Investigación original

Glucobay®

ANTIDIABETICO ORAL

Bayer

Para mayor información comunicarse con el Departamento Médico de BAYER: Tel. 4762-7101

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA



XXIII CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

TUCUMAN 2004

22 al 25 de Mayo de 2004
GRAND HOTEL DEL TUCUMAN
GARDEN PARK HOTEL
HOTEL DEL JARDIN

Organización
Región Noroeste de FAC
Sociedades de Cardiología:
Tucumán, Salta, Sgo. del Estero, Jujuy.

XXIII CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

22 al 25 de mayo de 2004, Tucumán, Argentina

Sedes: Grand Hotel del Tucumán - Hotel Garden Park - Hotel de Jardín

Organización : ***Federación Argentina de Cardiología***

Sociedades responsables: ***(Región Noroeste)***

Tucumán- Salta - Jujuy- Santiago del Estero

AUTORIDADES

COMITÉ DE HONOR

Prof. Dr. Carlos Fernández
Dr. Jorge López Sosa
Prof. Dr. Felipe Martínez

COMITÉ ORGANIZADOR

- Presidente
  Dr. Sergio Hauad
- Vicepresidente 1°
  Dr. Enrique Alonso
- Vicepresidente 2°
  Dr. Roberto Quintana
- Secretario General
  Dr. Víctor Jabif
- Secretarias
  Prensa y Difusión Dr. René Cárdenas
  Dr. Francisco Sosa
  Relaciones Institucionales Adolfo Poliche
  Técnica Dr. Alberto Sabaj
  Finanzas Dr. Luis Pérez Barot
- Vocales
  Dr. Gustavo Bustamante Labarta
  Dr. Álvaro Cormenzana
  Dr. Rodolfo Nazar
  Dr. Domingo Ramón
  Dr. Freddy Baldiviezo Casal
  Dra. Florencia Wayar

Asesor: Dr. Juan Carlos Linares Casas

COMITÉ CIENTÍFICO

- Presidente
  Dr. Fernando De la Serna
- Vicepresidentes
  Dr. Héctor Luciardi
  Dr. Juan Muntaner
- Secretaria General
  Lilia Lobo Márquez
- Vocales
  Dr. Luis Aguinaga
  Dr. Esteban Avila
  Dra. Sofía Berman
  Dr. Roberto Caram
  Dr. Ramiro Castellanos
  Dr. José Francisco De Rosa
  Dr. Edmundo Falú
  Dr. Rodolfo González Plaza
  Dr. Sergio González
  Dr. Eduardo Hasbani
  Dr. Nicasio Herrera
  Dra. Silvia Luluaga
  Dr. Rafael Manzur
  Dr. Alberto Robredo
  Dr. Luis Tapia

Asesores: Dr. Ricardo Ronderos
Dr. Daniel Boccardo

Secretarías

Tecnología, Logística y Comercial: Sr. Carlos Rodríguez

Informática y Multimedia: Dr. Armando Pacher- Dr. Roberto Lombardo

Coordinación General : Srta. Lorena Pestana

Hotelería Preliminar disponible para ir agendando para asistir al XXIII Congreso Nacional de Cardiología en Tucumán

(Los precios incluyen desayuno e impuestos y están sujetos a modificaciones)

Set/03

CATEGORIA	HOTEL	CANT. NOCHES	SGL	DBL	TPL	DESAYUNO
5 *	GRAND HTL	2 3	$ 220 $ 330	$ 264 $ 396	$ 330 $ 495	Buffet Buffet
4 * Sup	TUC CENTER	2 3	$ 260 $ 390	$ 270 $ 405	--- ---	Buffet Buffet
4 *	GARDEN	2 3	$ 220 $ 330	$ 242 $ 363	$ 308 $ 462	Buffet Buffet
4*	DEL JARDIN	2 3	$ 166 $ 249	$ 218 $ 327	--- ---	Continental Continental
4*	METROPOL	2 3	$ 230 $ 345	$ 256 $ 384	$ 320 $ 480	Buffet Buffet
3 *	CARLOS V	2 3	$ 110 $ 165	$ 128 $ 192	$ 156 $ 234	Continental Continental
3 *	PREMIER	2 3	$ 106 $ 159	$ 124 $ 186	$ 154 $ 231	Continental Continental
2*	FRANCIA	2 3	$ 62 $ 93	$ 78 $ 117	$ 98 $ 147	Continental Continental

OBSERVACIONES

* Precio por habitación
* Precios sujetos a cambios sin previo aviso
* Los precios se congelan por pago anticipado
* Se dispone de otros establecimientos hoteleros aunque no figuren en la lista

Para Consultas sobre Hotelería comunicarse con
Secretaría de Tucumán: Salta 790 PB 7, San Miguel de Tucumán (4000)
Tel./Fax: (0381) 422-6399 E-Mail: cong2004@fac.org.ar o sct@tucbbs.com.ar
Dr. Enrique Alonso: E-Mail: ealonso2001@arnet.com.ar

Inscripciones: Los socios de FAC al día con sus cuotas sin cargo.
Médicos en general, valor $ 50
Médicos Residentes , Técnicos, Enfermeros valor $30

Informes

En Tucumán:
Salta 790 P.B. Depto. 7 (4000) – **Tel. Fax**: (0381) 422-6399 / 422-4540
E-Mail: cong2004@fac.org.ar o sct@tucbbs.com.ar

En Buenos Aires:
Bulnes 1004 (1176) – **Tel. Fax**: (011) 4866-5910/ 4862-0935
E-Mail: prensa@fac.org.ar
Sitio Web: www.fac.org.ar/cong2004

Invitados Extranjeros Confirmados hasta la fecha

(El Congreso es de habla Hispana)

Sergio Almeyda D'Oliveira – Brasil

Felix Ayala Paredes – Canadá

Juan Badimon –USA

Lina Badimon – USA

Costantino Costantini – Brasil

Edgardo Escobar – Chile

Mario García – USA

Bernardo Nadal-Ginard – USA

Ginés Sanz Romero – España

Héctor Ventura – USA

Temario Preliminar

-Infarto Agudo de Miocardio
-Síndromes Coronarios Agudos
-Enfermedad Coronaria Crónica
-Insuficiencia Cardíaca
-Hipertensión Arterial
-Dislipemias
-Aterosclerosis y Trombosis
-Epidemiología y Prevención
-Miocardiopatías
-Arritmias
-Valvulopatías
-Stroke
-Enfermedad Vascular Periférica
-Cardiopatías Congénitas
-Marcapasos, Desfibriladores y Resincronizadores Ventriculares
-Cirugía Cardiovascular
-Ergometría y Rehabilitación
-Trasplante
-Ciencias Básicas
-Genética y Biología Molecular
-Repercusiones de Enfermedades Sistémicas
-Obesidad
-Impotencia
-Dieta y Polifenoles
-Emergencias Cardiovasculares
-Informática Aplicada
-Farmacología Clínica
-Hemodinamia y Terapéutica Intervencionista
-Ecocardiografía
-Cardiología Nuclear
-Electrofisiología
-Tomografía y Resonancia Magnética Nuclear

Fecha Límite para la entrega de Temas Libres: 15 de marzo de 2004

Envío de Formularios a:

Secretaría de Comité Científico
Salta 790 - PB 7 - (4000) San Miguel de Tucumán
Tel/Fax: (0054-381) 4226399 E-mail: cong2004@fac.org.ar o sct@tucbbs.com.ar

Más información en www.fac.org.ar/cong2004

Se entregarán premios a los mejores Trabajos Científicos del Congreso

LAS ASOCIACIONES DE
CARDIOLOGIA DE RAFAELA,
SANTA FE, ROSARIO Y ENTRE RÍOS

Integrantes de la FAC
ORGANIZAN

IV SIMPOSIO DE CARDIOLOGÍA DEL LITORAL

I SIMPOSIO DE ENFERMERÍA CARDIOLÓGICA DEL LITORAL

20 y 21 de NOVIEMBRE de 2003
RAFAELA. PLAZA HOTEL BEN HUR

TEMARIO

Síndromes Coronarios Agudos
Enfermedad Coronaria Crónica
Cirugía Cardiovascular
Arritmias
Informática y Cardiología
Insuficiencia Cardíaca
Valvulopatías
Hipertensión Arterial

ACTIVIDADES

Conferencias
Talleres
Mesas Redondas
Casos de Interés

INFORMES E INSCRIPCIÓN

Asociación de Cardiología de Rafaela
Avenida Mitre 111 (2300) Rafaela
Tel.: 03492-426026 Fax: 03492-423128
E-mail: slitoral@fac.org.ar
CONSULTE EL PROGRAMA DEL SIMPOSIO EN NUESTRA WEB
http//fac.org.ar/rafaela

EDITORIAL

El trasplante de células precursoras y la reparación del miocardio insuficiente. Lo que sabemos y lo que ignoramos hoy

JUAN C. LINARES CASAS

El manejo de los pacientes con disfunción ventricular izquierda, consecutiva a los infartos extensos de miocardio o por miocardiopatía dilatada, atrae un continuo y creciente interés en razón del aumento de su prevalencia (2% al 6% de la población, es decir, alrededor de cinco millones de norteamericanos) e incidencia (550.000 nuevos enfermos cada año).[1] No sólo se ha incrementado en más del 150% en los últimos 20 años sino que se espera que su magnitud se acreciente en el futuro inmediato debido al aumento en edad de la población y a la mayor sobrevida postinfarto, resultado del uso de nuevos fármacos y del desarrollo de diferentes dispositivos terapéuticos no farmacológicos.

Las enfermedades cardíacas crónicas se caracterizan por la pérdida irreversible de cardiomiocitos[2] y, a pesar de que se ha demostrado que el corazón posee actividad mitótica[3], se considera que una replicación miocítica inadecuada sería el evento crucial en la progresión de las patologías cardiovasculares crónicas hacia su etapa terminal[4].

Por lo tanto, el trasplante celular para el tratamiento de las afecciones cardíacas representa una gran oportunidad para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Además, el conocimiento de las señales que median el crecimiento y diferenciación celular puede proporcionar nuevas alternativas diseñadas para la regeneración miocárdica en estas enfermedades.

El objetivo primario de la terapia celular postinfarto consiste en repoblar la cicatriz necrótica con células potencialmente contráctiles que puedan injertarse en número suficiente para sustituir a los cardiomiocitos muertos y restaurar la función de estas áreas akinéticas.[5] Conceptualmente, este objetivo puede alcanzarse mediante tres vías diferentes: la primera consiste en estimular a los cardiomiocitos residuales a reentrar en un ciclo mitótico, posibilidad que aún parece lejana. La segunda estrategia se sustenta en la terapia génica y consiste en la transformación de los fibroblastos de la cicatriz miocárdica en células contráctiles mediante transfección génica o con el uso de factores de crecimiento, que tiene sustento experimental[6] aún no del todo definido. La tercera alternativa consiste en la provisión de células exógenas con potencial contráctil en la zona infartada. Sin lugar a dudas, esta estrategia es la más realista y, en consecuencia, ha sido la más investigada. Si dejamos de lado las investigaciones de trasplante con cardiomiocitos fetales y células embrionarias, cuya utilización presenta serias limitaciones de índole ética e inmunológica[5], existen varias estrategias destinadas a regenerar miocardio irreversiblemente perdido que están mostrando resultados muy promisorios y que analizaremos a continuación.

Las células madre (*stem cells*) (SC)

Durante el desarrollo embrionario normal, el huevo fertilizado y totipotente se diferencia en una gran variedad de tipos celulares que formarán los órganos adultos. Muchos órganos maduros (médula ósea, piel e intestino delgado, entre otros) conservan una cantidad de células precursoras indiferenciadas que son capaces de autorenovarse y de diferenciarse en al menos uno o más tipos de células maduras. Estas células precursoras inmaduras e indiferenciadas, no especializadas, son las células madre o troncales (o *stem cells* de la literatura de habla inglesa). Bajo ciertas condiciones, las SC pueden ser inducidas a la producción de progenies celulares con funciones especializadas tales como los miocitos latentes del corazón o las células productoras de insulina del páncreas. Este proceso se llama *diferenciación*[7].

Dos descubrimientos recientes han revolucionado la biología de las células madre[8]: en primer lugar, se han detectado SC en órganos que se presumía que carecían de potencial regenerativo, como

Departamento de Cardiología, Centro de Medicina Interna de Rosario.

Dirección postal: Juan C. Linares Casas. Departamento de Cardiología, Centro de Medicina Interna de Rosario. Av. Corrientes 791. 2000 Rosario. Santa Fe. Argentina.

e-mail: linarescasas@arnet.com.ar

el cerebro y los músculos. Así, se ha comprobado que varias áreas del cerebro contienen células madre que mantienen su capacidad de proliferar y diferenciarse en los diferentes tipos de células neurales (neuronas, astrocitos y oligodendrocitos)[9,10]. De modo similar, las células madre del músculo esquelético (mioblastos) pueden ser cultivadas y trasplantadas en músculos receptores para reparar un daño tisular[11-13]. En segundo lugar, las SC del adulto órgano-específicas parecen tener mucha mayor plasticidad de la que se creía. Denominamos "plasticidad" o transdiferenciación a la capacidad de las SC presentes en un tejido adulto para generar tipos de células diferenciadas de *otro* tejido, en su nueva localización.[7] Por ejemplo, estudios experimentales animales han demostrado que las células madre neurales pueden diferenciarse en progenies hematopoyéticas.[14] En este sentido, las células de la médula ósea (MO) son particularmente sensibles y son capaces de contribuir positivamente al reemplazo celular en muchos órganos receptores, como el hígado y el corazón.

Los mecanismos que influyen en la transdiferenciación de las SC aún no han sido dilucidados. En el caso de la médula ósea, las SC estarían determinadas por el medio en el que son implantadas más que por su programa intracelular intrínseco.[15] Este proceso de transdiferenciación es mucho más pronunciado en los tejidos lesionados que en los órganos sanos.

El trasplante celular para reparar al corazón

1. Mioblastos esqueléticos

Los precursores miogénicos, conocidos como "células satélites", normalmente se encuentran en estado de reposo bajo la membrana basal de las fibras musculares estriadas.[5] En caso de injuria tisular se movilizan y proliferan para reparar y regenerar el tejido dañado. Su resistencia a la isquemia y la relativa facilidad con la que estas células pueden ser identificadas, cultivadas y multiplicados *in vitro* las hacen elegibles para uso clínico. Los estudios en animales con infarto experimental han mostrado mejoría fisiológica con el trasplante autólogo de mioblastos[16-18], formación de miotubos multinucleados y expresión de miosina rápida, tipo esquelítica, y lenta, pero no parece existir acoplamiento con las células receptoras, ya que no se formarían uniones intercelulares en las membranas de las células esqueléticas[1,19].

La mejoría de la función miocárdica observada experimentalmente llevó al grupo francés dirigido por Philipe Menasché[20] a iniciar su experiencia clínica. Así, el 15 de junio de 2000 realizaron el primer implante celular en el ser humano, en un individuo de 72 años en insuficiencia cardíaca postinfarto alejado. El trasplante celular se realizó al mismo tiempo que la cirugía de revascularización en áreas miocárdicas alejadas. Se logró activación contráctil y metabólica, con mejoría de la fracción de eyección (FE) y de la clase funcional. Recientemente estos autores completaron un estudio[21] en fase I de 10 casos, en un protocolo donde los diez pacientes en insuficiencia cardíaca fueron seleccionados sobre las bases de: 1) tener un infarto de miocardio antiguo; y 2) necesitar una cirugía de revascularización coronaria en áreas lejanas al infarto previo. El estudio implicó tres pasos: una biopsia muscular extraída del cuadríceps bajo anestesia local; su cultivo en medios específicos que permiten obtener un abundante campo celular; y, por último, el implante en el miocardio a través de inyecciones en la cicatriz postinfarto, durante la cirugía concomitante de *bypass*. El estado de todos los pacientes mejoró, obteniéndose un aumento significativo de la FE ecocardiográfica así como un mayor engrosamiento sistólico en los segmentos injertados. Cabe subrayar, no obstante, que cuatro pacientes presentaron episodios de taquicardia ventricular sostenida que obligaron a la colocación de un desfibrilador implantable, por lo cual se recurrió con éxito a la administración profiláctica de amiodarona en los tres últimos casos. Basado en estos datos alentadores, a fines del 2002 se inició un estudio multicéntrico randomizado en fase II (MAGIC, *Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy*)[22] que aportará conclusiones sin duda importantes. Otros autores[23,24] han obtenido resultados similares, incluso el grupo que inició la experiencia en nuestro país[25].

Los mecanismos por los cuales los mioblastos implantados mejoran la función ventricular aún no han sido elucidados, pero se considera que el sostén estructural que proporcionan las células injertadas puede contribuir a limitar un remodelado ventricular excesivo. Probablemente, además, las células musculares esqueléticas podrían contraerse en reacción al estímulo mecánico extrínseco de los latidos cardíacos[5].

2. Células madre de médula ósea

Las células madre de la médula ósea, en contraste con las *stem cells* embrionarias (SCE), son extraídas de los adultos y utilizadas para trasplante sin tropezar con los problemas éticos e inmunológicos inherentes al uso potencial de las SCE, pero su plasticidad es menor. Entre los numerosos trabajos experimentales que avalan su uso, cabe mencionar el de Orlic y Anversa[26], quienes implantaron células madre de MO que expresaban una proteína verde fluorescente que permitía la identificación de sus progenies en animales con infarto experimen-

tal. A los 9 días, los autores observaron que el 68% del área miocárdica afectada estaba ocupada por células con características de cardiomiocitos, células musculares lisas y células endoteliales, con una mejoría concomitante de la función cardíaca. Así demostraron que las células madre de la MO pueden generar miocardio *de novo* y reducir el remodelado postinfarto. Otro estudio reciente demostró que las SC de la médula ósea humana son capaces de originar células endoteliales cuando son trasplantadas en ratas con infarto experimental.[27] De esta manera se demostró que las células de progenie hematopoyética fueron capaces de transdiferenciarse y dar origen a un tejido distinto, como son los vasos sanguíneos.

En los últimos meses se han publicado varios estudios[28-35] de trasplante autólogo de MO en el hombre. Se trata de ensayos en fase I, con escaso número de pacientes, que han utilizado diferentes vías de administración: intracoronaria, transendocárdica con mapeo e intraquirúrgica. No se presentaron arritmias severas ni otros efectos adversos de significación. Se observó mejoría de la FE en los casos graves, reducción del volumen sistólico y telesistólico, aumento de la contractilidad regional y una mejor clase funcional, por lo cual podemos concluir que el trasplante de células madre de MO es un procedimiento factible, seguro y que beneficiaría el proceso de remodelado ventricular. En aquellos casos en que el injerto se efectuó en áreas no necróticas sino isquémicas[31-34], se observó mejoría en la perfusión miocárdica y en la clase funcional, sugiriendo un efecto angiogénico de las células trasplantadas.

Si bien podemos calificar a estas experiencias iniciales como espectaculares, debemos hacer notar que aún no existen datos sobre la supervivencia celular en el largo plazo, ni está demostrado que las mismas se acoplen mecánica y eléctricamente con las células receptoras y que propaguen adecuadamente el impulso. La MO, por otra parte, contiene escasas SC, que son difíciles de mantener y reproducir *in vitro*, creciendo con extrema lentitud[36]. También es difícil obtener células madre multipotentes en cantidades apropiadas, ya que todavía no han sido identificados los marcadores específicos de las mismas.

Otro interrogante es la eventual formación de progenies celulares distintas de las células musculares: al utilizar células pluripotentes indiferenciadas cabe la posibilidad de que el implante en el tejido cicatrizal pueda ser inducido a la diferenciación fibroblástica o inclusive tumoral.[2] Se necesitan más estudios que analicen otros prerrequisitos, tales como la concentración celular requerida, su potencial propiedad arritmogénica, la detección apropiada de las células madre transplantadas, una probable asociación con factores de crecimiento vascular en los casos de cardiopatía isquémica y otras cuestiones.

La terapia con células madre está en sus comienzos, al igual que la terapia génica. Y, a pesar de los múltiples interrogantes que despierta, constituye una promesa gigantesca para el tratamiento de las patologías que se acompañan de degeneración o necrosis tisular y disfunción celular.

Bibliografía

1. De la Serna F: Aspectos epidemiológicos. *En*: De la Serna F (ed): Insuficiencia cardíaca crónica (2ª ed). Ediciones Electrónicas de la FAC 2003; cap. I, pp 1.
2. Hassink RJ, Brutel de la Rivière A, Mummery CL y col: Transplantation of cells for cardiac repair. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 711.
3. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J y col: Evidence that human cardiac myocites divide after myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 344: 1750.
4. Anversa P: Myocyte death in the pathological heart. Circ Res 2000; 86: 121.
5. Menasché P, Desnos M: Cardiac reparation: fixing the heart with cells, new vessels and genes. Eur Heart J 2002; 4 (Suppl D): D73.
6. Tam SKC, Gu W, Nadal-Ginard B y col: Molecular cardiomyopathy: potential cardiac gene therapy for chronic heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109: 918.
7. Preston SL, Alison MR, Forbes SJ y col: The new stem cell biology: something for everyone. Moll Pathol 2003; 56: 86.
8. Kaji EH, Leiden JM: Gene and stem cells therapies. JAMA 2001; 285: 545.
9. Goldman SA, Nottebohm F: Neuronal production, migration and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. Proc Natl Acad Sci (USA) 1983; 80: 2390.
10. Doetsch F, Caille I, Lim DA y col: Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. Cell 1999; 97: 703.
11. Gussoni E, Somoka Y, Strickland CD: Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem transplantation. Nature 1999; 401: 390.
12. Beauchamp JR, Morgan JE, Pagel CN y col: Dynamics of myoblast transplantation reveal a discrete minority of precursors with stem cells-like properties as the myogenic source. J Cell Biol 1999; 144: 1113.
13. Chiu RC-J, Zibaitis A, Kao RL: Cellular cardiomyoplasty: myocardial regeneration with satellite cell transplantation. Ann Thorac Surg 1995; 60: 12.
14. Bjornson CR, Rietze RL, Reynolds BA y col: Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. Science 1999; 283: 534.
15. Strauer B, Kornowski R: Stem cells therapy in perspective. Circulation 2003; 107: 929.
16. Murry CE, Wiseman RW, Schwartz SM y col: Skeletal myoblast transplantation for repair of cardiac necrosis. J Clin Invest 1996; 98: 2512.
17. Ghostine S, Carrion C, Souza LC y col: Long-term efficacy of myoblast transplantation on regional structure and function after myocardial infarction. Circulation 2002; 106 (Suppl I): 131.
18. Rajnoch C, Chachques JC, Berresi A y col: Cellular therapy reverses myocardial dysfunction. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 121: 871.
19. Reinecke H, Poppa V, Murry CE: Skeletal muscle stem cells

do not transdifferentiate into cardiomyocites after cardiac grafting. J Mol Cell Cardiol 2002; 34: 241.
20. Menasché P, Hagège AA, Scorsin M y col: Myoblast transplantation for heart failure. Lancet 2001; 357: 279.
21. Menasché P, Hagège AA, Vilquin JT y col: Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1078.
22. Menasché P, Hagège AA, Vilquin JT y col: Transplantation of autologous skeletal myoblast in patients with severe left ventricular dysfunction: a medium-term appraisal. 75ª Sesión Científica Anual de la American Heart Association, noviembre de 2002.
23. Siminiak T, Kalawski R, Fiszer D y col: Transplantation of autologous skeletal myoblasts in the treatment of patients with postinfarction heart failure. Early results of phase I clinical trial. 75ª Sesión Científica Anual de la American Heart Association, noviembre de 2002.
24. Dib N, McCarthy P, Campbell A y col: Safety and feasibility of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy: interim results from the United States experience. 75ª Sesión Científica Anual de la American Heart Association, noviembre de 2002.
25. Trainini JC, Lago N, de Paz J y col: Transplante de mioblastos esqueléticos para reparo de necrosis miocárdica. Rev Argent Cardiol 2002; 70: 324.
26. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S y col: Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 2001; 410.
27. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ: Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocite apoptosis, reduces remodelling and improves cardiac function. Nat Med 2001; 7: 430.
28. Strauer BE, Brehm M, Zeus T y col: Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. Circulation 2002; 106: 1913,
29. Assmus B, Schächinger V, Teuper C y col: Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). Circulation 2002; 106: 3009.
30. Stamm C, Westphal B, Kleine HD y col: Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. Lancet 2003; 361: 45.
31. Tse HF, Kwong YL, Chan JKF y col: Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell transplantation. Lancet 2003; 361: 47.
32. Hamano K, Nishida M, Hirata K y col: Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. Jpn Circ J 2001; 65: 845.
33. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R y col: Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1721.
34. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R y col: Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. Circulation 2003; 107: 2294.
35. Mariani M, Limbruno U, Favre C y col: Surgical implantation of bone marrow cells may reverse perfusion and wall motion abnormalities in patients with previous myocardial infarction and dominance of scar. J Am Coll Cardiol 2003; 41 (Suppl A): 328-A.
36. Verfaillie CM: Can human hematopoietic stem cells be cultured ex vivo? Stem Cells 1994; 12: 466.

Creo que la mejor definición del hombre es la que lo califica de bípedo ingrato.
FEDOR DOSTOIEVSKY

Insuficiencia cardíaca avanzada

LILIA L. LOBO MARQUEZ

En los países industrializados la prevalencia de insuficiencia cardíaca (IC) se estima en 1,5%, con una incidencia de 0,15% de nuevos casos por año. Aproximadamente el 10% de los pacientes con IC padecen IC avanzada (ICA). La definición de ICA incluye pacientes con FE < 30% en CF III-IV. Sin embargo, debido a los avances médicos (modulación neurohormonal), eléctricos (resincronizadores/CDI) y mecánicos (dispositivos de asistencia ventricular) en la actualidad se ha constituido un grupo de pacientes que, por la severidad de su enfermedad, han originado una población que podríamos definir como CF V o grupo D (ACC/AHA). Esta población tiene características clínicas, ecocardiográficas y arrítmicas que definen un manejo terapéutico individualizado según patrones de gravedad: cirugía de insuficiencia mitral, técnicas quirúrgicas de remodelación ventricular y futura terapia génica y celular. Es probable que en este grado de severidad los objetivos terapéuticos se orienten más a calmar síntomas que a mejorar la sobrevida. La modulación neurohormonal podría ser más efectiva a nivel de la IC menos grave, en la cual la progresión de la enfermedad es el objetivo fundamental de la terapia. En los pacientes con ICA el pronóstico dependerá más del grado de deterioro ventricular que de la progresión de la enfermedad. Los objetivos terapéuticos podrían ser diferentes en esta población de tan alto riesgo.

Rev Fed Arg Cardiol 2003; 32: 341-350

Como consecuencia del progreso en el manejo de los síndromes coronarios agudos y la mayor sobrevida de la población se ha incrementado el número de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). En los países industrializados su prevalencia se estima en 1,5%, con una incidencia del 0,15% de nuevos casos por año.[1,2] Aproximadamente el 10% de los pacientes con IC padece la forma avanzada (ICA).

Debemos tratar de precisar el concepto de ICA, ya que por sus características de gravedad define un subgrupo de pacientes diferente en cuanto a pronóstico y tratamiento. Existen criterios clínicos, ecocardiográficos y arrítmicos que nos orientan para definir una población más grave. Delimitar este subgrupo es prioritario, ya que es muy probable que los objetivos terapéuticos sean diferentes en pacientes tan "avanzados".

Departamento de Insuficiencia Cardíaca. Instituto de Cardiología Tucumán.

Dirección postal: Lilia Lobo Márquez. Av. Mitre 760. 4000 Tucumán. Argentina.

e-mail: cucu@tucbbs.com.ar

La terminología utilizada para definir una IC crónica en estado avanzado no es muy precisa. Términos como "avanzada", "severa", "refractaria" o "en estado final" son usados a menudo indistintamente. Deberíamos preguntarnos si realmente estamos refiriéndonos a una misma población de pacientes. Esto es de gran importancia, tanto en lo referente al pronóstico como a la terapéutica e incluso a la selección de la población de muchos de los estudios de investigación clínica actuales, cuyos resultados orientan y definen conductas en un grupo determinado de pacientes. Pero ¿incluimos a los mismos pacientes? ¿Coincidimos en la definición de criterios clínicos de severidad, por ejemplo, clase funcional (CF) NYHA? ¿Es lo mismo decir CF III-CF IV que CF III o CF IV? Una fracción de eyección (FE) < 30% es grave pero una FE < 20% lo es aún más; sin embargo, como ya veremos, ambas se engloban en un mismo grupo. Cuando definimos terapia médica completa ¿a qué nos referimos? ¿A qué drogas? ¿A qué dosis? ¿A qué terapias? Los pacientes avanzados ¿son todos realmente refractarios a la terapia médica convencional? ¿La terapia de un paciente en CF III será igual a la de un paciente en CF IV? Tenemos más dudas que respuestas.

Este trabajo intenta definir una población dentro del grupo de insuficiencia cardíaca avanzada que se diferenciaría del resto por sus características de gravedad.

DEFINIR UNA POBLACION

Para definir una ICA unificaremos criterios fisiológicos (disfunción cardíaca severa) y clínicos (signos y síntomas de sobrecarga de volumen o fatiga). Ambos deben estar presentes. Estos datos están convalidados por estudios clínicos de seguimiento a largo término que documentan las frecuentes hospitalizaciones por IC en pacientes con disfunción ventricular severa que inicialmente eran asintomáticos u oligosintomáticos.[3]

Debemos delinear grados de síntomas y de disfunción cardíaca relacionados con la severidad de la enfermedad, así como con un peor pronóstico en el seguimiento.

Adams y colaboradores[4] consideran portadores de ICA a los pacientes que reúnen los siguientes criterios:

A. *Criterios mayores* (ambos requeridos)

1. FE en reposo menor del 30%.
2. Presencia de CF NYHA III o IV, o un test de caminata menor de 300 metros o, si está disponible, un consumo máximo de oxígeno inferior a 14 mL/kg/min.

B. *Criterios menores*

1. Terapia convencional al menos por 3 meses.
2. Concentración de norepinefrina mayor de 900 pg/mL.
3. Evidencia no invasiva de hipertensión pulmonar indicada por una alta velocidad de regurgitación tricuspídea (mayor de 2,5 m/seg).
4. Hiponatremia, con sodio sérico menor a 130 mEq/L en pacientes no tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Si embargo, si analizamos la definición de *estados* en las nuevas guías conjuntas de ACC/AHA[1] vemos que no se toma en consideración la clase funcional o la fracción de eyección, y definen el estado D (estado clínico más avanzado) como *el grupo de pacientes con enfermedad cardíaca estructuralmente avanzada con marcados síntomas en reposo, a pesar de terapia médica máxima. Requiere de intervenciones especializadas, incluyendo cuidados hospitalarios o trasplante.*

Este último grupo parecería estar más cerca de lo que se definió como CF V o CF IV resistente, que incluye a los pacientes que *fallan en terapia óptima con digoxina, diuréticos, nitratos, IECA, hidralazina/nitratos, bloqueantes de los receptores de angiotensina, combinados en dosis óptima con o sin betabloqueantes (BB), que recibieron terapia inotrópica y que fueron readmitidos por IC dentro de 1 a 2 semanas de la terapia.*[5]

Estas definiciones parecen referirse a un grupo más grave de pacientes; sin embargo seguimos sin diferenciar estas poblaciones y ponemos a todos en un mismo grupo clínico.

CLASE FUNCIONAL

La evaluación de la CF (NYHA) es un elemento útil para caracterizar los signos y síntomas requeridos para la definición de ICA. Sin embargo, el test de caminata de 6 minutos permite evaluar la capacidad para el ejercicio así como la severidad de la insuficiencia cardíaca. Es un procedimiento simple, no invasivo, no costoso y fácil de realizar, que predeciría evolución sólo cuando la distancia caminada es menor de 300 metros en pacientes en CF II-III. En este subgrupo de pacientes hubo una correlación entre distancia caminada y consumo pico de oxígeno. Es probable que los pacientes afectados más severamente tengan un nivel de actividad diaria muy cercano a la máxima capacidad de ejercicio[6]. Cahalin y colaboradores[7] reportaron una serie de 45 pacientes con ICA que realizaron el test. La distancia menor de 300 metros se correlacionó con el consumo pico y la sobrevida libre de eventos a corto término, mientras que el consumo pico de oxígeno permitió predecir mejor sobrevida a largo término.

El consumo máximo de oxígeno < 14 mL/kg/min es una definición más objetiva y precisa, pero no siempre está disponible. Caracteriza a esta población una CF III o IV, implicando síntomas a mínima actividad o en reposo, respectivamente.

La relación entre CF y mala evolución ya fue evaluada en el estudio CONSENSUS[8]. Datos más recientes, de los estudios FIRST[9] y SOLVD[10], confirman la importancia pronóstica de la CF aún con terapia que incluya IECA. Sin embargo, definir la clase funcional tiene algunos problemas: primero, la naturaleza subjetiva de la evaluación; segundo, la posible variación de CF en un mismo paciente. La respuesta a la terapia médica en un paciente en CF IV lo llevaría a ser menos sintomático; en este caso el pronóstico de esta nueva situación es diferente: estuvo en CF IV pero ya no lo está. Este nuevo paciente es diferente, y debemos identificarlo. Vemos que la mortalidad en pacientes en CF IV es aproximadamente del 50% en 1 a 2 años, mientras que la CF III tiene una mortalidad de entre el 20% y el 30% en el mismo lapso.[11] Sin embargo, estos datos no definen qué tipo de CF III se considera, porque ésta puede ser CF IIIa: *limitación evidente de la actividad física, confortable en reposo, pero la acti-*

vidad física es menor de lo normal y provoca fatiga, palpitaciones o disnea, o CF IIIb: *limitación marcada de la actividad física, confortable en reposo, pero que al menor esfuerzo físico provoca fatiga, palpitaciones o disnea.*

¿Será importante la diferenciación de estos grupos? ¿Comparten el pronóstico o son distintos en su evolución?

CARACTERISTICAS DE GRAVEDAD

Clínicas (signos y síntomas)

Los síntomas de CF IV se relacionan con ortopnea y disnea a mínimos esfuerzos, y reflejan congestión pulmonar. A veces dominan las manifestaciones gastrointestinales, por congestión venosa sistémica.

Sabemos que al modificar la CF el pronóstico del paciente cambia. Lucas y colaboradores[12] evaluaron a 146 pacientes que tenían como antecedente una hospitalización por IC en CF IV. Los pacientes habían recibido terapia para calmar la congestión, incluida terapia de ajuste, y, al momento del alta, un régimen estricto para mantener un correcto balance de fluidos y peso seco. Los pacientes fueron reevaluados entre 4 y 6 semanas postalta. Se utilizó un escore de congestión que incluía presencia de ortopnea, edema, aumento de peso, necesidad de aumentar la dosis de diuréticos y presencia de ingurgitación yugular. Al momento de la reevaluación 80 pacientes (54%) estaban libres de congestión y tuvieron una sobrevida del 87% a los 2 años, comparada con el 67% (20% menor) de 40 pacientes con uno o dos criterios congestivos y el 41% (46% menor) de sobrevida de 26 pacientes con 3 a 5 criterios positivos. También encontraron como predictores independientes de sobrevida la dimensión del ventrículo izquierdo, la presión capilar pulmonar y la ausencia de congestión. La persistencia de ortopnea predijo un 38% de sobrevida a 2 años contra el 77% de 113 pacientes sin ortopnea. Por lo tanto, el mantener un patrón no congestivo a las 4 a 6 semanas podría predecir una mejor evolución a pesar de haber presentado una previa CF IV. Sin embargo, no se sabe si mantener a un paciente libre de congestión crea una población de menor riesgo o simplemente identifica a un grupo menos grave.

Otros parámetros clínicos de severidad a veces no están presentes en pacientes con IC crónica; sin embargo cuando lo están pueden indicarnos un pronóstico adverso. Esto es lo que ocurre con la presencia de ingurgitación yugular y tercer ruido. En un análisis retrospectivo del estudio SOLVD realizado por Drazner y colaboradores[13], se encontró que ambas variables fueron predictores independientes de evolución adversa, incluyendo progresión de IC. Sin duda que la explicación de este hallazgo clínico se relaciona con la ya demostrada relación entre presión venosa yugular elevada y presión de lleno izquierdo elevada, evaluada por cateterismo derecho en pacientes con IC[14].

Fracción de eyección. En cuanto al grado de deterioro miocárdico, se interpreta que existe disfunción cardíaca sistólica cuando la fracción de eyección es menor del 40%, y severa cuando es menor del 35%.[10,15] Por lo tanto, la ICA debería tener una fracción de eyección con valores aún más bajos. La relación entre mortalidad cardíaca y FE en el VHeFT I y II indica que el riesgo aumenta cuando la fracción de eyección desciende a valores inferiores al 30%[16]. Similares resultados se obtuvieron en los pacientes randomizados con enalapril en el estudio SOLVD Tratamiento. Sin embargo, datos obtenidos en los estudios VHeFT y SOLVD Tratamiento, PROMISE y PRAISE[17,18] sugieren un incremento de riesgo mayor cuando la FE cae a menos del 20%.

Diámetros ventriculares. La dilatación ventricular permite mantener el volumen sistólico en presencia de una contractilidad disminuida, pero a expensas de un aumento del estrés parietal y del consumo miocárdico de oxígeno. La mayor dilatación generaría mayor deterioro miocárdico, incremento de arritmias y muerte súbita. La dilatación extrema de la cámara ventricular demostró tener impacto pronóstico en pacientes con ICA. Lee y colaboradores[19] evaluaron los diámetros de fin de diástole del VI por ecocardiografía en 382 pacientes en CF III-IV y FE promedio del 20% referidos para evaluación de trasplante cardíaco (TxC). Hubo 183 pacientes que evidenciaron dilatación masiva del ventrículo izquierdo (VI) (índice de VI = diámetro de fin de diástole/área de superficie corporal) > 4 cm/m^2 contra 199 pacientes con dilatación moderada < 4 cm/m^2. Ambos grupos tuvieron igual grado de compromiso hemodinámico, con un índice cardíaco basal medio de 2 L/m/m^2 y una presión capilar pulmonar media de 26 mmHg. La sobrevida a 2 años sin TxC fue mucho más baja (49%) en el grupo de máxima dilatación que en el grupo de dilatación moderada (75%) ($p = 0{,}004$). El índice del VI predijo muerte total y súbita independiente de la etiología de la IC, FE u otros parámetros de severidad.

Este aumento de radio genera un aumento de la tensión parietal en la cámara ventricular (ley de Laplace) siendo el actual fundamento de las técnicas quirúrgicas para remodelar el VI.

Función del ventrículo derecho (VD)-Hipertensión pulmonar (HP). Un paciente con ICA que curse con alteración de la función del VD sería estratificado

como de mayor gravedad. Las elevaciones de las presiones de la aurícula derecha y de la arteria pulmonar son comunes en pacientes con ICA. Esta variable hemodinámica no sólo refleja un incremento de la presión diastólica ventricular izquierda sino también un aumento de la resistencia vascular pulmonar y falla ventricular derecha. Los estudios ecocardiográficos[20] permiten evaluar en forma no invasiva un grupo de pacientes con compromiso ventricular derecho cuyo pronóstico es más comprometido. En un análisis multivariado, Di Salvo y colaboradores[21] encontraron que la FE del VD en ejercicio tiene más valor predictivo que las medidas en reposo.

La hipertensión pulmonar (HP) es considerada un indicador de pobre pronóstico, aunque su reversibilidad define una evolución totalmente distinta. El testeo farmacológico de esta reversibilidad es una evaluación hemodinámica mandatoria en pacientes en evaluación de TxC ya que la falta de reversión limita la posibilidad de TxC y define a un grupo de mayor riesgo postoperatorio[22]. Debido a que la performance del VD está en relación inversa con la carga, parecería lógico interpretar que el valor pronóstico adverso de la disfunción ventricular derecha está en relación con este aumento de su postcarga. Sin embargo, Gavazzi y colaboradores[23] evaluaron la respuesta del VD a una vasodilatación aguda del lecho vascular pulmonar en pacientes sometidos a cateterismo derecho portadores de ICA. Estudiaron la FE del VD en 76 pacientes luego de un bolo endovenoso (EV) de nitroglicerina y observaron que la evaluación de la función del VD durante la vasodilatación pulmonar es de suma importancia para estratificar el riesgo. Los cambios de la FE del VD otorgan información pronóstica a corto término en pacientes con ICA más HP.

Insuficiencias valvulares funcionales. Sabemos, además, que el proceso de remodelación afecta la estructura y la función del aparato mitral. Se incrementa el tamaño del anillo, la contracción anular disminuye durante la sístole, se agranda la aurícula izquierda, se produce una desalineación de los músculos papilares, llevando a una mala coaptación de las valvas durante la sístole. Estos procesos se interrelacionan íntimamente llevando a una insuficiencia mitral secundaria o funcional.[24] Además, la insuficiencia tricuspídea (IT) puede desarrollarse como resultado de la dilatación del VD, llevando a una dilatación del anillo de la válvula tricúspide.

Koelling y colaboradores[25] evaluaron a 1.436 pacientes con ecocardiograma transtorácico. La población tenía FE < 35%. Se evaluó grado de regurgitación mitral y tricuspídea. La primera fue común en la población estudiada: el 29,7% tenía IM moderada y el 18,9% IM severa. La IT fue ligeramente menos común e identificó regurgitación tricuspídea severa en el 11,9% y moderada en el 22,6%. Los pacientes con regurgitación mitral y tricuspídea severa fueron más añosos, tuvieron una FE más baja y la aurícula izquierda de mayor dimensión. La IM severa se asoció con IT severa y viceversa. Ambas regurgitaciones severas fueron predictores independientes de mortalidad en modelo multivariado; por lo tanto, representan a un subgrupo de pacientes de mayor riesgo en los cuales deben ser evaluadas nuevas estrategias médicas o quirúrgicas.

Varios investigadores ha sugerido que la corrección de la IM secundaria con un reparo valvular puede enlentecer la remodelación del VI porque disminuye la regurgitación, mientras preserva la continuidad anillo mitral-cuerda-músculo papilar, continuidad necesaria para la óptima funcionalidad y geometría del VI.[26] Otros investigadores han reportado la implantación de anillos de anuloplastia en pacientes seleccionados con depresión severa de la función ventricular, síntomas refractarios y regurgitación mitral severa, con el objetivo de mejorar el pronóstico y la CF.[27]

Casi el 50% de los pacientes con disfunción sistólica tiene anormalidades de conducción intraventricular, tales como bloqueo completo de rama izquierda[28]. Este disturbio de conducción prolonga el tiempo de regurgitación mitral[29]. La resincronización biventricular reduciría la magnitud de la regurgitación mitral secundaria.

Riesgo arrítmico. Sin duda, la muerte súbita sigue siendo un problema a vencer en los pacientes con IC. Las arritmias ventriculares estratifican una población de mayor riesgo. Si bien la bradicardia y la disociación electromecánica pueden jugar un papel importante en el modo de muerte de pacientes con ICA[30], entre un tercio y la mitad de los pacientes con miocardiopatía dilatada e IC crónica mueren súbitamente o son resucitados de un paro cardíaco o taquicardia ventricular (TV)[31]. Sin dudas, el cardiodesfibrilador implantable (CDI) es una solución para abortar la arritmia y salvar vidas. Sin embargo, en el grupo de ICA hay pacientes en los cuales el deterioro hemodinámico tiene mayor riesgo que el compromiso arrítmico; en esta población, la muerte hemodinámica aparecerá aún cuando la arritmia sea terminada exitosamente.[32] Es en esta población donde el CDI se debe poner pensando que el paciente debe tener una terapia definitiva para su deterioro miocárdico.

Podríamos estratificar el riesgo de muerte arrítmica en pacientes con IC según los siguientes criterios:

1. *Etiología de la miocardiopatía.* Pacientes con enfermedad arterial coronaria e infarto previo son de riesgo para fibrilación ventricular durante un episodio de isquemia o por mecanismo de reentrada en la escara, secuela del infarto previo, que generaría TV/FV. La causalidad arritmia-muerte no es tan clara en la miocardiopatía de etiología no isquémica.

2. *Severidad de las anormalidades electrofisiológicas y su paralelismo con la severidad de la IC.* Esto explica el alto valor predictivo para muerte súbita en FE < 35%.

3. *Test no invasivos basados en registros ECG* (onda T alternante, ECG de señal promediada, variabilidad de la frecuencia cardíaca) los cuales sólo son interpretables en un 20%-30% de la población debido a la presencia de fibrilación auricular o por limitaciones propias del test.[33]

El estudio MADIT II incorporó pacientes con infarto previo y FE menor o igual al 30% pero sin síntomas de IC CF IV recientes. En esta población, el CDI redujo la mortalidad entre un 16% y un 22% a 2 años.[34] Sin embargo, el CDI no mejora la sobrevida si se compara con la terapia no antiarrítmica o con amiodarona en pacientes con miocardiopatía no isquémica seleccionados por la presencia de TV o depresión de la función ventricular.[35]

Si bien los estudios electrofisiológicos detectan potenciales circuitos de reentrada postinfarto, a medida que la IC avanza falla la sensibilidad para identificar pacientes de alto riesgo, aún en el grupo isquémico. Aproximadamente un tercio de los pacientes con infarto previo y FE < 40% con TV espontánea no sostenida tienen TV inducible; esto predice del 6% al 9% del riesgo de TV sostenida espontánea o muerte súbita. El CDI reduce este riesgo a menos del 3% -5% por año[36]. El estudio electrofisiológico no es un elemento útil como *screening* en causas no coronarias de IC: menos del 5% de los pacientes tienen TV monomorfa sostenida.

Trastornos de conducción intraventricular. Así como las arritmias ventriculares estratifican un riesgo mayor en una población determinada, los trastornos de conducción, estimados en un 30%-50% en pacientes con IC, han sido asociados con una pobre evolución. El disincronismo ventricular debido a retardos de conducción interventricular e intraventricular está asociado con movimiento paradójico de la pared septal, regurgitación mitral presistólica, reducción del tiempo de llenado diastólico y retardo en la activación de la pared libre, la cual se contraería después del cierre de la válvula aórtica.[37] La resincronización biventricular mejoraría la función sistólica y diastólica.

Resultados de estudios recientes de marcapaseo biventricular demostraron mejoría en los síntomas de disnea, fatiga, retención de líquido, así como mejoría de CF NYHA y reducción del número de días de hospitalización.[38] El marcapaseo biventricular se asocia con reducción de la duración del QRS, mejoría de la FE, tolerancia al ejercicio en el test de 6 minutos, consumo máximo de oxígeno e índices de calidad de vida; esta mejoría persiste después del año de seguimiento.

La posibilidad del uso combinado de resincronización más CDI amplía aún más la ventana terapéutica en esta población de alto riesgo.

Distinta población, distintas terapias. Al considerar terapia médica completa no sólo se debe incluir el tratamiento farmacológico; según el grupo del que hablemos, se incluirá desde modulación neurohumoral a terapias de resincronización, con o sin cardiodesfibrilador asociado (CDI), según presencia o no de sustrato para muerte súbita, cirugía de válvula mitral y/o reconstrucción ventricular, y tal vez, en un futuro, dispositivos de asistencia ventricular, terapia génica y terapia celular. En cada grupo se debería hablar de terapia completa según las características de gravedad que presente.

Deberíamos considerar refractario al paciente que recibe medicación vía oral completa y continúa sintomático a pesar de ser sometido a terapia de ajuste con medicación endovenosa intentando lograr los objetivos hemodinámicos relacionados con una mayor sobrevida, fundamentalmente presión capilar pulmonar < 16 mmHg.[39]

REDEFINIR A LOS PACIENTES CON ICA

Creemos que al hablar de ICA debemos incluir algunas variables que realmente nos permitirán seleccionar a pacientes más graves y así homogeneizar esta población.

Será considerado ICA (grupo D, CF IV-V) un paciente con FE < 20% con persistencia de patrón congestivo, falla de VD en el ecocardiograma, presencia de IM y tricuspídea severas, diámetro diastólico mayor de 4 cm/m^2, HP, con terapia médica completa, refractario a pesar del ajuste de terapia a variable hemodinámica por cateterismo derecho. Aumentando su riesgo si es portador de sustrato arrítmico para muerte súbita (por ejemplo, IAM previo), o presencia de trastornos de conducción intraventricular en su ECG de superficie, bloqueo completo de rama izquierda (BCRI).

En los últimos años, debido a la mejoría de la terapia médica, los nuevos recursos eléctricos (cardiodesfibriladores, resincronizadores) y mecánicos (dispositivos de asistencia ventricular), se ha modificado la sobrevida de los pacientes con IC. La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldos-

terona y del sistema adrenérgico simpático tuvieron un impacto dramático en la mortalidad y la morbilidad. Así, la mortalidad al año ha descendido del 50% en pacientes de CF IV [grupo placebo del estudio CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*)] a cerca del 20% en recientes estudios [rama activa del estudio RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*), y en el subgrupo de más severidad del estudio COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial*)]. Del mismo modo, la mortalidad al año de las CF II-III ha declinado del 15%-20% [grupo placebo V-HeFT I (*Vasodilator Heart Failure Trial I*) y SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*)] al 7%-10% [rama activa del CIBIS II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*), MERIT (*Metoprolol CR/XL Controlled Release Randomized Intervention Trial*) y Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*)].[40]

Si bien eso es real, no podemos negar que todos estos esfuerzos también generaron una población cada vez más numerosa de pacientes graves, porque se ha logrado que sobrevivan pacientes que probablemente hubieran debido morir antes. Si comparamos con la población del estudio REMACTH, este grupo incorporó 129 pacientes con IC en estado final, inelegibles para trasplante, para recibir dispositivo de asistencia ventricular (68 pacientes) o manejo médico óptimo (61 pacientes). Todos los pacientes estaban en CF IV NYHA. Los resultados mostraron que en esta población el grupo no asistido presentó una sobrevida al año del 25% comparada con el 52% en el grupo que recibió el dispositivo ($p = 0{,}002$), con 8% y 23%, respectivamente, a 2 años de seguimiento ($p = 0{,}09$), mostrando además una mejoría en la calidad de vida al año en el grupo que recibió el dispositivo.[41] Vemos así cómo este grupo, que se incluye en ICA, mantiene una alta mortalidad; sin duda se trata de una población mucho más grave.

En los esquemas representamos la nueva distribución de pacientes a los que consideramos "muy graves" (y a los que deberíamos diferenciar del resto de los pacientes con IC) cuya incidencia probablemente vaya en aumento a medida que optimicemos las nuevas terapias (Figura 1 y 2).[42] Vemos que, si bien todos cumplen condiciones para ICA, son poblaciones distintas; con este criterio, los objetivos terapéuticos en cada grupo probablemente también difieran. En algunos sería mejorar la sobrevida y en otros debemos conformarnos con mejorar la calidad de vida (Figura 3).[42]

TERAPEUTICA ORIENTADA SEGUN GRADO DE ICA

Tal vez en los pacientes menos graves aún podamos modular terapéuticamente neurohormonas y evitar una progresión mayor de la IC; sin embargo, en aquellas situaciones más avanzadas, probablemente la mayor modulación neurohormonal no tenga tanto impacto y sí lo tengan otras terapias orientadas a otros objetivos. En los pacientes más graves la probabilidad de encontrar miocardio viable capaz de experimentar una respuesta favorable con drogas antirremodelantes a través de modulación neurohumoral es poco probable. Estos pacientes presentan más fibrosis y los objetivos terapéuticos podrían ser diferentes: implantación de miocitos, mejoría de la geometría ventricular mediante remodelaciones quirúrgicas del VI o terapias farmacológicas orientadas a mejorar el binomio "mecánica/hemodinamia". En este último punto deberíamos considerar el uso de nuevos inotrópicos intravenosos, tipo levosimendan, en un régimen de

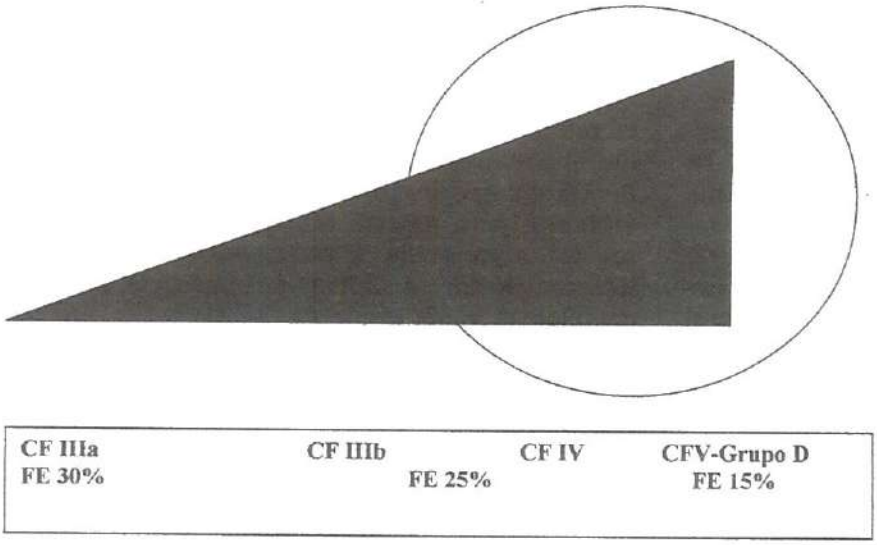


Figura 1. El esquema muestra cómo la mejoría de las terapias actuales origina una mayor incidencia de pacientes considerados clínicamente "muy graves".

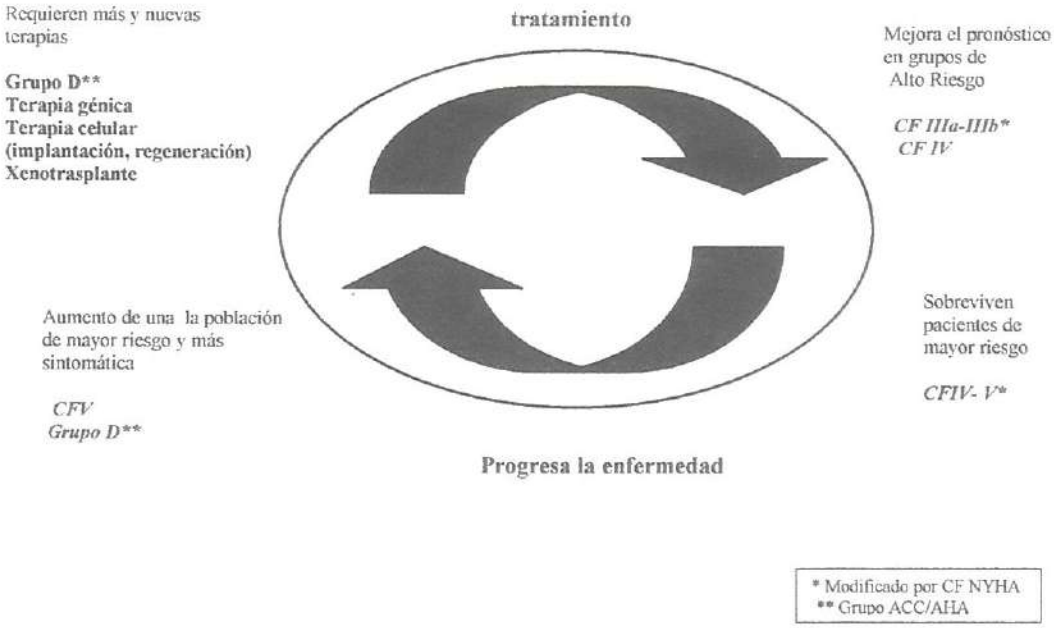


Figura 2. Círculo vicioso (esquema de Cleland[42]). Este esquema fue modificado con CF V NYHA y Grupo D de ACC/AHA. Nos muestra que la mejoría de la terapia genera una población de pacientes cada vez más graves, que requieren más y nuevos esfuerzos terapéuticos.

pulsos, o los ya conocidos inotrópicos vía oral, pero en dosis más bajas; más aún cuando consideramos que en la nueva era de los betabloqueantes los efectos adversos conocidos hasta ahora podrían no presentarse, y en este caso los inotrópicos que incrementan los niveles intracelulares del calcio tendrían una segunda oportunidad. Muchas veces los pacientes tan graves no toleran el betabloqueo; sin embargo, el uso de inotrópicos orales cuyo mecanismo de acción no sea directo sobre el receptor B permitiría titularlos y usarlos en forma conjunta. O mejor aún, ser un puente farmacológico transitorio al betabloqueo.

Apoyando la idea de que distintas poblaciones necesitarían distintas terapias médicas, analicemos aquellos estudios que buscaron mejores resultados con una mayor modulación de los sistemas neurohormonales y citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa, endotelina, inhibidores de la vasopeptidasa).

El estudio OVERTURE utilizó omapatrilal, un in-

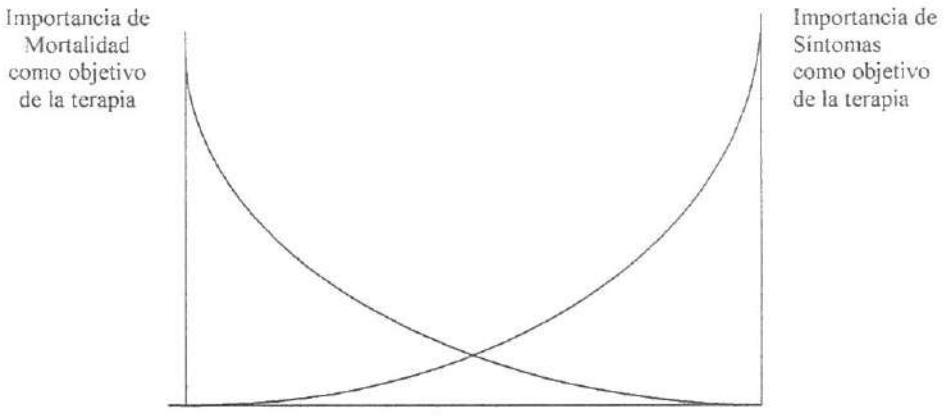


Figura 3. A medida que la gravedad de la patología aumenta, los objetivos terapéuticos tendrían distintos fines: en aquellos paciente menos graves debemos orientarnos a disminuir la mortalidad; en los más graves este objetivo resultaría ambicioso y sólo apuntaríamos a mejorar la calidad de vida.

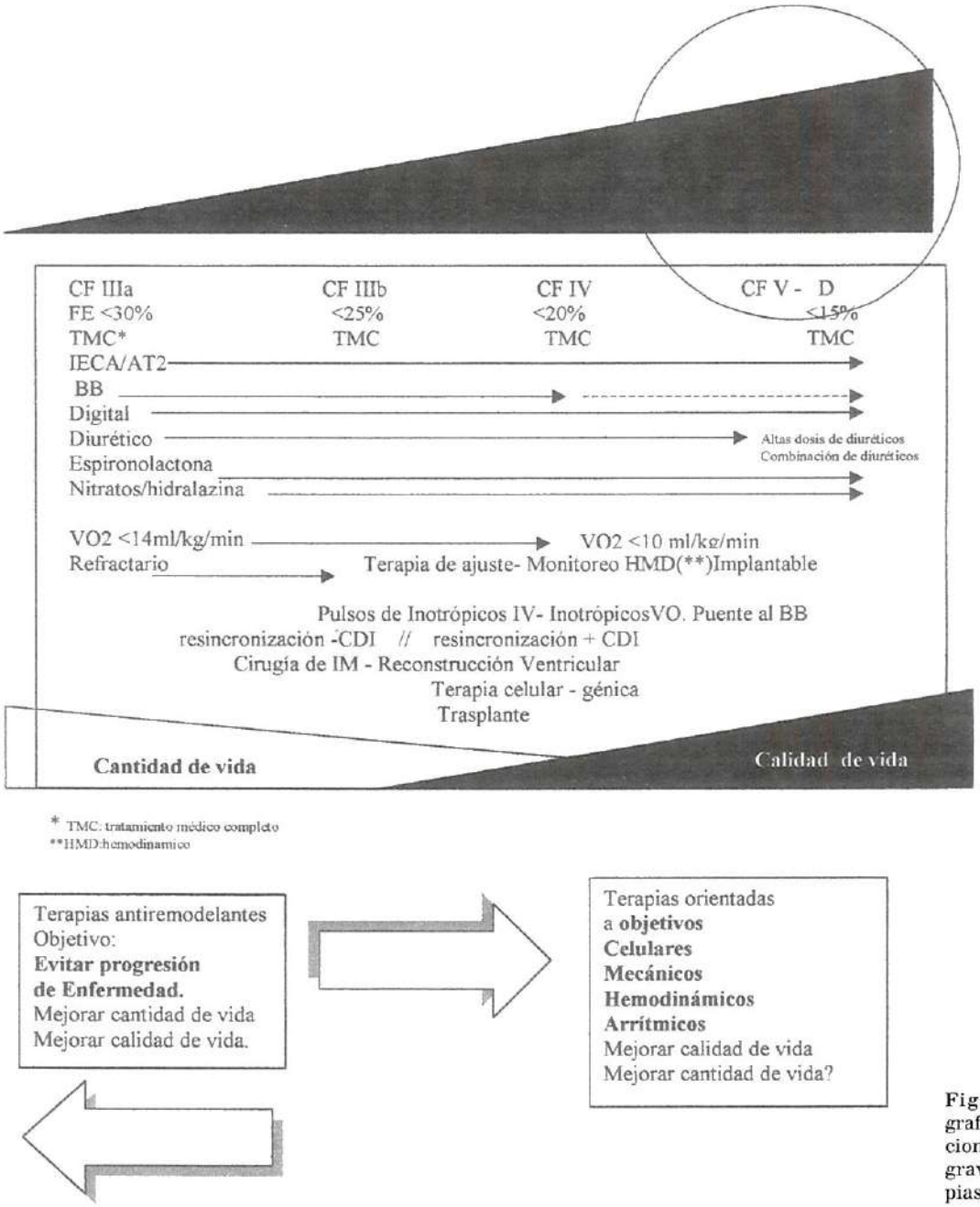


Figura 4. Esquema que grafica las diferentes poblaciones de ICA, criterios de gravedad, diferentes terapias y diferentes objetivos.

hibidor de la vasopeptidasa cuya acción no sólo se ejerce vía inhibición de la enzima de conversión y aumento de bradiquininas sino que además es un potente vasodilatador que inhibe la actividad de la endopeptidasa neutral, la cual degrada el péptido natriurético, adrenomedulina y bradikinina I. Este estudio randomizó 5.770 pacientes en CF II-IV MYHA con FE menor del 30%, hospitalizados por IC en los últimos 12 meses previos y con terapia médica completa (digoxina, IECA, BB, espironolactona). La superioridad del omapatrilat comparado con el enalapril en el punto final primario de muerte y hospitalización por IC no fue significativa ni tampoco su beneficio fue inferior, por lo que podemos deducir que es mejor que placebo. Por lo tanto, es beneficioso para reducir mortalidad y morbilidad, pero no más que los IECA en pacientes con ICA.[45]

El ENABLE investigó la inhibición de un nuevo sistema con un antagonismo dual de los receptores de endotelina. Se enrolaron 1.613 pacientes portadores de IC crónica FE < 35% y CF IIB a CF IV que tenían terapia médica completa. En este estudio la población fue más grave ya que la FE promedio fue

del 25% con un predominio de pacientes en CF IIIB. Más del 50% de la población recibió BB. El punto final primario combinado de mortalidad de toda causa y hospitalización por IC no se alcanzó, no encontrando diferencia con el grupo placebo.[43]

Ninguno de los estudios logró el éxito esperado. Tal vez hemos llegado al tope de la terapia médica y más modulación sólo ejercería un bloqueo excesivo de mecanismos compensadores, impidiendo una adecuada homeostasis del organismo con su medio; otra explicación sería un efecto hemodinámico excesivo. También podríamos preguntarnos si las dosis usadas fueron las correctas o si hubo interacción de drogas. El estudio Val-HeFT demostró lo negativo de la interacción medicamentosa.[44]

Sin embargo, es muy posible que aún no definamos cuál población se beneficiaría realmente con una mayor modulación neurohormonal. ¿Qué pasaría si estas nuevas drogas se hubieran utilizado en pacientes menos graves?

Tal vez en una población más "sana" la modulación neurohormonal, a nivel de nuevas vías, es más efectiva, evitando la progresión de la enfermedad. En el otro extremo, en la población más "enferma", la muerte se desencadenaría por otros factores, como la severidad del daño miocárdico, más que por la progresión de la enfermedad, así como por factores hemodinámicos y/o arrítmicos. En estos casos serían más efectivos otros tipos de terapias: reemplazo celular, nuevos inotrópicos, dispositivos eléctricos y mecánicos (Figura 4).

Este es la razón por la cual debemos definir de qué pacientes hablamos al decir ICA. Necesitamos identificar con precisión a este subgrupo especial, de pronóstico más desfavorable y que plantea todo un desafío terapéutico.

SUMMARY

ADVANCED HEART FAILURE

The occurrence of congestive heart failure and the annual incidence of new cases in developed countries have been estimated as 1.5% and 0.15%, respectively. Approximately 10% of cardiac insufficient patients suffer advanced heart failure (AHF). The definition of AHF encompasses patients with an ejection fraction < 30% according to the NYHA class III-IV. However, with the advent of medical (neurohumoral modulation), electrical (cardiac resynchronization therapy/implantable cardioverter-defibrillators), and mechanical development (ventricular assistance devices), more severe patients have given rise to a population that might be defined as NYHA class V or D group (ACC/AHA) showing clinical, echocardiographic, and arrhythmic features demanding individualized management according to patterns of severity such as mitral regurgitation surgery, surgical approaches for ventricular remodelling, and forthcoming genetic and cell therapy. Therefore, the therapy goals of such severe patients will be likely oriented towards symptom relief rather than survival improvement. The main goal of heart failure therapy is the prevention of disease progression. Neurohumoral modulation in less severe heart failure may have a more effective therapy impact. The outcome of AHF patients will depend on the extent of ventricular involvement rather than on disease progression. Thus, the therapy objectives for a population at such a high risk may undergo redefinition in the future.

Bibliografía

1. Hunt SA, Baker DW y col: Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Circulation 2001; 104: 2996-3007.
2. Deng MC: Cardiac transplantation. Heart 2002; 87: 177-184.
3. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. N Engl J Med 1992; 327: 685-691.
4. Adams K, Zannad F y col: Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. Am Heart J 1998; 135: S204-S215.
5. Friedman AW, Minella RA y col: Reduced hospital admissions with chronic inotropic therapy for resistant congestive heart failures. Prevention and Management of Congestive Heart Failure 1995: 19-25.
6. Roul G, Germain P y col: Does the 6 minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II of class III chronic heart failure? Am Heart J 1998; 136: 449-457.
7. Cahalin LP, Mathier MA y col: The six-minute test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. Chest 1996; 110: 325-332.
8. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. N Engl J Med 1987; 316: 1429-1435.
9. Califf RM, Adams KF y col: A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). Am Heart J 1997; 134: 44-54.
10. The SOLVD Investigators: Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
11. Stevenson LW, Couper G y col: Target heart failure populations for newer therapies. Circulation 1995; 92 (Suppl 2): II174-II181.
12. Lucas C, Stevenson LW y col: Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of the heart failure. Am Heart J 2000; 140: 840-847.
13. Drazner MH, Rame JE y col: Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and third heart sound in patients with heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 574-581.
14. Badgett RG, Lucey CR y col: Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults. JAMA 1997; 227: 1712-1719.

15. Packer M, Carver JR ycol: The PROMISE Study Research Group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 1468-1475.
16. Cohn JN, Jonson GR y col, for The VHeFT VA Cooperative Study Group: Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias and plasma norephinefrine as determinants of prognosis in heart failure. Circulation 1993; 87 (Suppl VI): VI-5-VI-6.
17. Packer M, Carver JR y col, for the PROMISE Study Research Group: Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 1468-1475.
18. Packer M, O'Connor CM y col, for The Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group: Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 335: 1107-1114.
19. Lee T, Hamilton M y col: Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. Am J Cardiol 1993; 672-676.
20. Polack JF, Holman BL: Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1983; 2: 217-224.
21. Di Salvo TG, Mathier M: Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1143-1153.
22. Kawaguchi A, Gandjbakhch I y col: Cardiac transplant recipient with preoperative pulmonary hypertension: evolution of pulmonary hemodynamic and surgical options. Circulation 1989; 90 (Suppl 5): 90-96.
23. Gavazzi A, Ghio S y col: Response of the right ventricle to acute pulmonary vasodilation predicts the outcome in patients with advanced heart failure and pulmonary hypertension. Am Heart J 2003; 145: 310-316.
24. Sabbah HN, Rosman H y col: On the mechanism of functional mitral regurgitation. Am J Cardiol 1993; 72: 1074-1076.
25. Koelling TM, Aaronson KD y col: Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. Am Heart J 2002; 144: 524-529.
26. Lee EM, Shapiro LM y col: Importance of subvalvular preservation and early operation in mitral valve surgery. Circulation 1996; 94: 2117-2123.
27. Bolling SF, Pagani FD y col: Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115: 381-386.
28. Abraham WT: Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). J Card Fail 2000; 6: 369-380.
29. Grines CL, Bashore TM y col: Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. Circulation 1989; 79: 845-853.
30. Luu M, Stevenson WG y col: Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. Circulation 1989; 80: 1675-1680.
31. Berger R, Huelsman M y col: B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. Circulation 2002; 105: 2392-2397.
32. Stevenson WG, Stevenson LW: Prevention of sudden death in heart failure. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12: 112-114.
33. Stevenson W, Epstein L: Predicting sudden death risk for heart failure patients in the implantable cardioverter-defibrillator age. Circulation 2003; 107: 514-516.
34. Moss AJ, Zareba W y col: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346: 877-883.
35. Bansch D, Antz M y col: Primary prevention of sudden cardiac death in idiopatic dilated cardiomyopathy: The Cardiomyopathy Trial (CAT). Circulation 2002; 105: 1453-1458.
36. Buxton AE, Lee KL y col: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 1882-1890.
37. Grines C, Bashore T y col: Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: the effect of interventricular asynchrony. Circulation 19849; 79: 845-853.
38. Gras D, Mabo P y col: Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of de Medtronic Inc. InSync Study. PACE 1998; 21: 2249-2255.
39. Stevenson LW: Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. Eur J Heart Fail 1999; 1: 251-257.
40. Massie BM: Treating heart failure: It's time for new paradigms and novel approaches. J Card Failure 2002; 8: 117-119.
41. Rose EA, Gelijns AC y col: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1435-1443.
42. Cleland J: Are symptoms the most important target for therapy in chronic heart failure? Progress Card Diseases 1998; 41 (Suppl 1): 59-64.
43. Teerlink JR: Recent heart failure trials of neurohormonal modulation (OVERTURE and ENABLE): approaching the asymptote of efficacy? J Card Failure 2002; 8: 124-127.
44. Cohn JN, Tognoni G, for The Valsartan Heart Failure Trial Investigators: A randomized trial of angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure (Val-HeFT). N Engl J Med 2001; 345: 1667-1675.

Un escape siempre nos hace sentir libres... Aunque saltemos de la sartén para caer en las brasas.

ERIC HOFFER

Fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca

RAMIRO CASTELLANOS*, LILIA LOBO MARQUEZ†, SERGIO GONZALEZ‡

La fibrilación auricular coexiste con la insuficiencia cardíaca en un 15% a un 30% de los casos. A medida que la insuficiencia cardíaca avanza, aumenta la prevalencia de esa arritmia, que tiene valor predictivo independiente de mortalidad cuando la insuficiencia cardíaca es moderada, con fracción de eyección mayor del 35% y presión capilar pulmonar menor de 16 mmHg. Cuando la disfunción cardíaca es severa, el pronóstico lo marca el grado de compromiso hemodinámico. Las drogas amiodarona y dofetilide sirven para revertir y mantener el ritmo sinusal. Actualmente sabemos que el control de frecuencia no es peor que el control del ritmo. La irregularidad de los R-R sería la causante principal de los síntomas y de la pérdida de la capacidad funcional. Probablemente la terapéutica futura consista en obtener regularidad de los intervalos R-R mediante la ablación del nodo auriculoventricular y, en lugar de marcapasos VVI-R, en colocar resincronizador biventricular para tratar la disinergia que produce el marcapasos en el ventrículo derecho. En presencia de sustrato de muerte súbita, los resincronizadores sumados a los cardiodesfibriladores amplían el horizonte terapéutico. Sin embargo, la persistencia de la fibrilación auricular podría producir remodelación eléctrica de la aurícula y silencio endocrino, por incapacidad de producir péptido natriurético auricular, llevando al empeoramiento progresivo de la insuficiencia cardíaca.

Rev Fed Arg Cardiol 2003; 32: 351-357

La fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca frecuentemente coexisten en el mismo paciente. Ambas patologías son responsables de morbilidad y de mortalidad. Estos pacientes pertenecen a una población problemática porque todavía no se sabe definitivamente de qué manera se interrelacionan ambos procesos y, por ende, existen dudas sobre su manejo clínico.

La insuficiencia cardíaca es uno de los predictores más fuertes de fibrilación auricular y aumenta su riesgo hasta seis veces. Se encuentra en el 9% de los pacientes mayores de 80 años y está presente en el 15% al 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca[1,2]. La fibrilación auricular está presente en el 10% de los pacientes en clase funcional II (NYHA) y en el 40% al 50% de los pacientes en clase funcional IV (NYHA).[3,4] En el SOLVD Prevención[5], con clase funcional I, la prevalencia fue del 4,2%; en el V-HeFT[5] y en el CHF-STAT[6], con clase funcional II-III, estuvo alrededor del 15%; en el estudio GESICA[7], con clase funcional III-IV, la prevalencia de fibrilación auricular fue del 28,9%; en el CONSENSUS[4], con clase funcional IV, fue del 49,8%.

Podría resumirse diciendo que la prevalencia de fibrilación auricular aumenta con la clase funcional, o sea que a mayor gravedad de la insuficiencia cardíaca mayor es la incidencia de esta arritmia.

Pozzoli y colaboradores[8], en un estudio de 344 pacientes con insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal, encontraron dos variables que pueden predecir la aparición de fibrilación auricular. Estas son, en primer lugar, la presencia de fibrilación auricular reversible y, en segundo lugar, la reducción de la contribución de la aurícula izquierda al llenado ventricular. El problema de estas variables fue su baja especificidad, menor del 20%.

Dados los efectos negativos de la fibrilación auricular, es importante saber si la misma agrava el pronóstico de la insuficiencia cardíaca, es decir, si tiene valor predictivo independiente. Hasta ahora este tópico era controvertido. Así, las series de Carson y colaboradores[3], Mahoney y colaborado-

Instituto de Cardiología Tucumán.
* Unidad Coronaria.
† Departamento de IC.
‡ Servicio de Electrofisiología.
Dirección postal: Ramiro Castellanos. Avenida Mitre 760. 4000 Tucumán. Argentina.
e-mail: arritmiasic@sinectis.com.ar

res[9], Crijins y colaboradores[10] y Stevenson (segundo período)[11], que reunieron un total de 2.461 pacientes, no encontraron valor predictivo independiente de mortalidad para la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca severa. Por otra parte, las series de Middlekauff y colaboradores[12], Dries y colaboradores[4], Stevenson y colaboradores[11] y Mathew y colaboradores[13], que reunieron a 8.127 pacientes, sí encontraron valor predictivo independiente de la fibrilación auricular para mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada. La explicación de las diferencias encontradas la proporcionan Middlekauff y Stevenson evaluando índices hemodinámicos, como la presión capilar pulmonar. Cuando esta variable hemodinámica era menor de 16 mmHg, la fibrilación auricular cobraba valor predictivo independiente; no así cuando era mayor de 16 mmHg.

Estos hallazgos fueron corroborados por Pai y colaboradores[14] quienes compararon fracción de eyección y mortalidad, encontrando que cuando la fracción de eyección es menor del 35% la fibrilación auricular no tiene valor predictivo independiente y sí lo tiene cuando es mayor del 35%.

Es decir que el valor pronóstico de la fibrilación auricular depende de la gravedad de la insuficiencia cardíaca, en una relación inversa. Se podría explicar este concepto en base al mecanismo fisiopatológico subyacente. La insuficiencia cardíaca severa a menudo se caracteriza por fisiología restrictiva, lo cual implica que la disfunción diastólica es mayor y la contribución de la aurícula a las presiones de llenado ventricular izquierdo está restringida.[15] En estos casos, el pronóstico está dado por la gravedad hemodinámica más que por la presencia de la arritmia. Sin embargo, no ocurre lo mismo cuando la insuficiencia cardíaca es moderada; en estos casos la presencia de fibrilación auricular deteriora hemodinámicamente al ventrículo izquierdo, impactando en el pronóstico.

Así, en este grupo de pacientes, para un mismo valor de presión capilar pulmonar, < 16 mmHg, y fracción de eyección mayor del 35%, la presencia de esta arritmia determina una peor evolución comparada con la de aquellos pacientes que tienen ritmo sinusal.[16]

La fibrilación auricular puede causar o agravar una insuficiencia cardíaca por los siguientes mecanismos: 1) pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular; 2) aumento de la presión auricular media; 3) reducción del tiempo de llenado diastólico; 4) regurgitación ventriculoauricular; 5) pérdida de la sincronía auricular; 6) irregularidad del intervalo R-R; 7) frecuencia cardíaca elevada a pesar de efectuarse tratamiento médico completo (taquicardiomiopatía).

Si bien la pérdida de la sístole auricular en presencia de una disfunción ventricular izquierda puede precipitar una insuficiencia cardíaca, en pacientes con falla cardíaca avanzada y presión de llenado alta la contribución auricular al llenado ventricular no es importante. La pérdida de sincronismo de la contracción auricular en pacientes con miocardiopatía dilatada exacerba la insuficiencia mitral y tricuspídea.

Un fenómeno que cobra cada vez mayor importancia como causante de los síntomas y de la disfunción ventricular es la irregularidad de los intervalos R-R, si bien el grado de irregularidad desciende con el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca debido a la activación neurohumoral progresiva.[17,18]

Con la llegada de la ablación del nodo AV por radiofrecuencia se comprobaron los cambios que ocurren una vez que la irregularidad R-R ya no existe. Clark y colaboradores[19] publicaron un ingenioso trabajo sobre 16 pacientes en el cual se muestran las consecuencias hemodinámicas de la irregularidad R-R a una misma frecuencia cardíaca. En este estudio los pacientes con intervalos R-R irregulares tenían volumen minuto más bajo, y presión capilar pulmonar y de aurícula aumentada, comparados con los que tenían R-R regulares (marcapasos VVIR) a la misma frecuencia promedio que el grupo sin ablación.

Greenfield[20] observó una correlación positiva entre el intervalo R-R precedente inmediato y el volumen sistólico en pacientes con fibrilación auricular. La fracción de eyección fue directamente proporcional al intervalo R-R precedente, mientras que el período pre-eyectivo fue más corto y el volumen sistólico fue mayor cuando el ciclo precedente era más largo. Se encontró una correlación negativa entre el volumen sistólico y el intervalo R-R preprecedente. Cuando se consideraron intervalos precedentes y pre-precedentes hubo una correlación más fuerte entre longitud del ciclo y volumen sistólico.

Cuando el ciclo precedente fue muy corto o cuando este ciclo corto estaba precedido por un ciclo preprecedente largo, el latido no abría la válvula aórtica. Probablemente la explicación de este mecanismo descansa en la ley de Starling. Gosselink[21] encontró que si la longitud del intervalo diastólico es mayor de 700 mseg no aumenta el volumen de fin de diástole, pero si el intervalo es menor de 500 mseg, disminuyen apreciablemente el llenado ventricular y el volumen sistólico. Esto significa que un ciclo corto deteriora más hemodinámicamente que un ciclo largo. Para un volumen diastólico final dado, un R-R precedente más largo produce mayor fracción de eyección. Si se consideran los interva-

los precedentes y pre-precedentes, la relación es más compleja.[22] El intervalo pre-precedente influye a la fracción de eyección en forma opuesta a la que lo hace el intervalo precedente. Es decir que un intervalo pre-precedente largo disminuye la fracción de eyección, y un intervalo corto la aumenta. El mecanismo sería parecido al de la potenciación postextrasistólica.

Hebert[22] demostró que el ciclo corto disminuye el volumen sistólico en mayor grado de lo que lo aumenta el ciclo largo. El intervalo R-R corto tiene un efecto inotrópico negativo independiente del llenado ventricular. La influencia del intervalo R-R corto sobre el volumen sistólico se verifica con frecuencias mayores de 75 lat/min. Es por esto que, al regularizarse los intervalos R-R, desaparecen los ciclos cortos y la relación precedente-pre-precedente, mejorando los volúmenes sistólico y minuto. La máxima regularidad de los intervalos R-R se consigue realizando la ablación del nodo auriculoventricular y colocando un marcapasos VVI-R.

Fung y colaboradores[25] evaluaron si el betabloqueo otorgaba igual beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en ritmo sinusal y en fibrilación auricular. Observaron que el betabloqueante fue efectivo en ambos grupos para mejorar la fracción de eyección; sin embargo, la mejoría en la capacidad al ejercicio y en la calidad de vida sólo fue demostrada para los pacientes en ritmo sinusal. Una explicación de estos hallazgos fue el impacto fisiológico de la irregularidad de la frecuencia ventricular.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, esta variabilidad latido a latido en la contracción ventricular, tendría un efecto deletéreo: exacerbaría el tono simpático y la retención de agua y sal. Estos cambios fisiológicos explicarían por qué los pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular son más sintomáticos y tienen peor calidad de vida que aquellos en ritmo sinusal.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Resumiendo las investigaciones realizadas en esta población de pacientes, la evidencia nos deja dos drogas principales para el tratamiento de la fibrilación auricular, tanto para la conversión como para el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con insuficiencia cardíaca. Estas drogas son la amiodarona y el dofetilide. En esta población, tales drogas no tienen efectos adversos sobre la mortalidad.

La amiodarona ha sido probada en los estudios GESICA[7] y CHF-STAT[6]. En el GESICA hubo un 28% de reducción de la mortalidad y un 27% de reducción de la muerte súbita en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Notablemente, menos del 40% de los 516 pacientes enrolados tenían infarto previo, casi un tercio de la población tenía miocardiopatía alcohólica y un 10% tenía miocardiopatía chagásica.

Esta población contrastó con la del CHF-STAT, en el cual la población isquémica fue mayoría. Estos estudios demostraron que la amiodarona mejora la sobrevida en los pacientes no isquémicos y que no la aumenta en pacientes isquémicos. El CHF-STAT también demostró que la amiodarona fue más efectiva para la conversión a ritmo sinusal y para el control de la frecuencia cardíaca que el grupo control.

La fibrilación auricular tuvo menor prevalencia entre pacientes tratados con amiodarona. El estudio canadiense de fibrilación auricular[24] investigó la capacidad de la amiodarona para prevenir recurrencias, y encontró que la amiodarona fue superior al sotalol y a la propafenona; y además no produjo deterioro en pacientes con baja fracción de eyección.

El dofetilide fue probado en el trabajo DIAMOND-CHF[25]. Los pacientes tratados con dofetilide tuvieron mayor reversión a ritmo sinusal, permanecieron más tiempo en ritmo sinusal (menor recurrencia) y se redujo su riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca. La droga no tuvo efecto sobre la mortalidad. En un subestudio, Pedersen y colaboradores[26] notaron que en pacientes con fibrilación auricular en el grupo dofetilide revirtió a ritmo sinusal el 59% de los pacientes *versus* el 34% del grupo placebo. Al cabo de un año, dofetilide mantuvo el ritmo sinusal en el 79% de los casos *versus* el 42% del grupo placebo ($p = 0{,}001$). El dofetilide no afectó la mortalidad total, pero la restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal estuvo asociado con una significativa reducción en la mortalidad.

Sin embargo, a partir del estudio AFFIRM[27] y del RACE[28], sabemos que el control de la frecuencia cardíaca no tiene peor evolución que el control del ritmo. Estas drogas están indicadas para controlar la frecuencia cardíaca.

TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

Probablemente el tratamiento no farmacológico sea el más efectivo para los pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. La evidencia actual nos inclina a controlar la frecuencia más que a controlar el ritmo. El control de la frecuencia cuenta con un recurso altamente efectivo, cual es la ablación del nodo auriculoventricular; en cambio, el control del ritmo no cuenta hasta ahora con un procedimiento tan eficaz como la ablación. Los estudios de Natale y colaboradores[29] y Jensen y colaboradores[30] demostraron una mejoría en la cali-

dad de vida y en la capacidad funcional en el grupo de pacientes con ablación del nodo AV y marcapasos VVI-R.

Un metaanálisis[31] de 1.118 pacientes, demostró también mejoría en la calidad de vida, en la capacidad funcional, en la capacidad para el ejercicio y en la función del ventrículo izquierdo, sobre todo cuando los pacientes tenían una muy baja fracción de eyección. El estudio de Brignole y colaboradores[32], randomizado y controlado, mostró que los efectos clínicos a largo plazo fueron superiores en el grupo ablacionado y marcapaseado respecto de los tratados con drogas; se observó una disminución de la sintomatología, sin mejoría de la función ventricular.

El objetivo de esta terapéutica consistiría en un perfecto control de la frecuencia cardíaca y, lo que parecería más importante aún, en la regularidad de los intervalos R-R, desapareciendo los fenómenos de precedencia y pre-precedencia, y los ciclos cortos, obteniéndose así una mejoría en la función ventricular.

Sin embargo, esta mejoría no es muy evidente en los estudios publicados, probablemente por el marcapaseo del ventrículo derecho.

El marcapasos se coloca como consecuencia de la ablación del nodo auriculoventricular y, al estimular desde la punta del ventrículo derecho, produce un deterioro funcional de la cámara ventricular por disminución de la dp/dt y un patrón de contracción ventricular asincrónica; este deterioro funcional (disinergia) podría enmascarar el beneficio del ritmo regular producido por la ablación. Por otra parte, la estimulación del ventrículo derecho produce un trastorno de conducción que funciona como bloqueo de rama izquierda.

Se ha comunicado que el bloqueo completo de rama izquierda aislado causa anormalidades en el tiempo de llenado diastólico, en el movimiento del tabique interventricular y en la fracción de eyección[33], empeorando la función diastólica y limitando el volumen sistólico del ventrículo izquierdo[34]. Este bloqueo funcional de la rama izquierda produce un deterioro de la función ventricular de alrededor de un 20%[35] y aumenta la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Debido a estos fenómenos, la idea de reemplazar el marcapasos por un resincronizador cobra gran importancia. Si bien se han ensayado otras alternativas para reducir algunos de los efectos deletéreos de la estimulación apical del ventrículo derecho, tales como la estimulación desde el tracto de salida del ventrículo derecho, la estimulación desde la porción alta del tabique o la estimulación secuencial desde dos sitios simultáneos del ventrículo derecho (resincronización interventricular longitudinal), sin dudas es la resincronización biventricular con estimulación simultánea desde ambos ventrículos la opción más útil en la actualidad.

Después de los resultados de los estudios MUSTIC[36] y MIRACLE[37] está indicado el resincronizador biventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca y complejo QRS ancho. En un subestudio del MUSTIC[38], Leclerq y colaboradores encontraron beneficio de la resincronización en pacientes con fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y bloqueo auriculoventricular espontáneo o producido por ablación del nodo. Lo que hace el resincronizador es tratar el bloqueo funcional de la rama izquierda producido por el marcapaseo del ventrículo derecho, y de esta manera compensa la disinergia ventricular. A partir de este trabajo no se discutirá mucho si la resincronización es útil en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca, sino que se discutirá cuándo utilizarla.

En el futuro habrá que evaluar la idea de que todo paciente con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca se beneficiaría con la ablación del nodo auriculoventricular más la resincronización ventricular o, por lo menos, de que cuando exista indicación de ablación del nodo auriculoventricular en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca debería colocarse siempre un resincronizador y no un marcapasos VVI-R.

Para esta doble terapéutica existirían tres grupos de pacientes: 1) pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca con indicación convencional de ablación del nodo auriculoventricular debido a una frecuencia ventricular elevada no controlada; 2) pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca más bloqueo completo de rama izquierda espontáneo[39]; y consideramos a un nuevo grupo, que incluye a pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca moderada, a quienes la regularidad del intervalo R-R los beneficiará y el resincronizador sería lo indicado para compensar el deterioro del marcapaseo del ventrículo derecho. Aunque nos parece prometedor este nuevo manejo, no podemos aún generalizar este concepto hasta tanto futuros estudios validen el criterio.

Si fuera así, queda pendiente aún el problema de la muerte súbita en esta población de pacientes con riesgo aumentado. El estudio recientemente publicado CONTAK-CDI[40] generó esperanzas al respecto, aunque falló en probar un beneficio significativo con el uso de marcapasos biventricular más cardiodesfibrilador *versus* el no uso de terapia en pacientes diferentes a los que se considera indicación convencional para cardiodesfibrilador, según lo demostrado por el MADIT 2. Este último estudio incorporó pacientes con infarto previo y falla car-

díaca avanzada con fracción de eyección menor del 30%, y en esta población la implantación profiláctica mejoró la sobrevida.[41]

El estudio COMPANION[42] demostró que el grupo resincronizado y el grupo resincronizado más cardiodesfribrilador tuvieron un descenso en la mortalidad y la hospitalización por todas las causas cercano al 20%. La mortalidad descendió un 40% con terapia combinada, lo cual otorga ventajas teniendo un desfibrilador con respecto a la mejor terapia médica que se utilice (diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión, betabloqueantes, espironolactona). El grupo resincronizado solo mostró mejoría parcial, alrededor de un 20% que no fue estadísticamente signicativo.

Debería valorarse la indicación de un resincronizador con el resguardo de un cardiodesfibrilador para que no sorprenda la muerte súbita del paciente, malogrando un complejo manejo de esta población.

NEUROHORMONAS, FIBRILACION AURICULAR E INSUFICIENCIA CARDIACA

Si bien la idea de regularizar el intervalo R-R por ablación del nodo auriculoventricular y combatir la disinergia ventricular con el resincronizador es prometedora, no se debe olvidar que aún persiste la fibrilación auricular. Si esto tendrá o no un impacto pronóstico en esta nueva situación, aún no lo sabemos. Conocemos la posibilidad de la producción de embolias asociadas con la presencia de una fibrilación auricular, aunque la mayoría de estos pacientes, salvo contraindicación específica, estarían anticoagulados. El otro tema a considerar es el impacto neurohumoral de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, ya que recientemente se observó en estos casos la relación existente entre fibrilación auricular y depleción del péptido natriurético auricular.[43]

El péptido natriurético auricular juega un papel importante en la activación neurohumoral durante la insuficiencia cardíaca[44], contrarrestando el efecto deletéreo del sistema renina-angiotensina-aldosterona al promover la diuresis y la natriuresis[45]. Inicialmente, la fibrilación auricular aguda causa una dilatación de la aurícula e incrementa la liberación del péptido natriurético auricular; sin embargo, al perdurar, la aurícula sufre cambios estructurales y funcionales en una relación tiempo-dependiente. Estos cambios generan remodelación eléctrica[46], por lo cual la fibrilación auricular genera más fibrilación, llevando a cambios estructurales en los miocitos que generan una forma de desdiferenciación celular semejante a la hibernación del miocardio ventricular[47].

Aimé y colaboradores[48] demostraron la presencia de muerte celular por apoptosis secundaria a la fibrilación auricular de larga duración. Todos estos cambios llevarían a la aurícula a una incapacidad para producir péptido auricular[49], una especie de deficiencia endocrinológica (silencio endocrino), y así el sistema renina-angiotensina quedaría liberado sin oponente endocrino auricular, llevando a una insuficiencia cardíaca progresiva. Esto explicaría, en parte, el efecto adverso de la fibrilación auricular en algunas series de pacientes con insuficiencia cardíaca.[5]

Si bien los estudios AFFIRM y RACE no encontraron que el control de la frecuencia ventricular sea peor que la reversión del ritmo, se observó que, en pacientes con fibrilación aislada en quienes la frecuencia cardíaca fue baja y en ausencia de disfunción clínica o ecocardiográfica del ventrículo izquierdo, el péptido natriurético cerebral se encuentra elevado en la sangre y disminuye dramáticamente a las 24 horas de la cardioversión[50]. Por lo tanto, la fibrilación auricular, aun en pacientes asintomáticos, induce una alteración cardíaca expresada por un aumento del péptido cerebral que es secretado por los miocitos ante el estiramiento de las fibras ventriculares. Sabemos que los niveles elevados de este péptido no sólo tienen valor diagnóstico de disfunción ventricular sino que son un marcador de pronóstico adverso.

Aún nos falta, por lo tanto, definir si realmente la persistencia de la fibrilación auricular, aun a frecuencia cardíaca controlada y sin alteraciones clínicas ni hemodinámicas evidentes, llevaría a alterar el pronóstico de esta población de pacientes, cada vez más frecuente y problemática. Sin duda, éste será un gran desafío.

SUMMARY

ATRIAL FIBRILLATION IN CONGESTIVE HEART FAILURE

Both conditions are concomitantly encountered (15%-30%). As heart failure progresses, the occurrence of arrhythmia increases. The mortality rate for arrhythmia holds an independent predictive value in moderate heart failure with an ejection fraction ≥ 35% and a capillary pulmonary pressure ≤ 16 mmHg. The outcome of severe heart failure largely depends on the hemodynamic factors involved, not on the presence of arrhythmia. Drugs such as amiodarone and dofetilide are useful for reverting and maintaining sinus rhythm. Cardiac rate control is currently acknowledged to be no worse than cardiac rhythm control. R-R irregularity might be responsible for the symptoms as well as for the loss of the functional capacity. More research is needed as regards therapy to eventually achieve R-R regularity. This situation

may be achieved by means of AV node ablation and cardiac resynchronization therapy rather than VVI-R pacemakers in an attempt to treating disynergism resulting from RV pacemakers. In the sustrate of sudden death, resynchronization therapy together with implantable cardioverter-defibrillators will widen the range of therapuetic options. However, if atrial fibrillation persists, it might lead to electric remodelling of the atrium and to "endocrine silence" as a result of its inability to release atrial natriuretic peptide; thus, progressively worsening heart failure.

Bibliografía

1. McKee PA, Castelli WP y col: Framingham Study. N Engl J Med 1971; 285: 1141.
2. Kopecky SL, Gresh BJ y col: Natural history of lone atrial fibrillation. N Engl J Med 1987; 317: 669-674.
3. Carson PE, Jonson GR, Dunkam WB y col: The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993; 87 (Suppl VI): VI-102-VI-110.
4. The Consensus Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive failure. N Engl J Med 1987; 316: 1429-1435.
5. Dries DL, Exner DV y col: Atrial fibrillation is associated with an increased risk of mortality and heart failure progression in patients with asyntomatic and syntomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of he SOLVD trails. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 695-703.
6. Deedwania PC, Singh BN y col: CHF-STAT Investigators Veterans Affaire. Circulation 1998; 98: 2574.
7. Doval HC, Nul DR, Grancelli H y col: Randomised trial of low dose amiodarone in severe congestive heart failure. Lancet 1994; 344: 493-498.
8. Pozzoli M y col: Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 334 patients with baseline sinus rhythm. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 197.
9. Mahoney P, Kimmel S y col: Prognostic significance of atrial fibrillation in patients at a tertiary medical centre referred for heart transplantation. Am J Cardiol 1999; 83: 1544-1547.
10. Crijns HJGM, Tjeerdsma G y col: Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. Eur Heart J 2000; 21: 1238-1245.
11. Stevenson WG, Stevenson LW y col: Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1458-1463.
12. Middlekauff HR, Stenvenson WG y col: Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. Circulation 1991; 84: 40-48.
13. Mathew J, Hunsberger S y col: Incidence, predictive factors and prognostic significance of supraventricular tachyarrhythmia in congestive heart failure. Chest 2000; 118: 914-922.
14. Pai RG, Silvet H y col: Impact of atrial fibrillation on mortality is greater in patients with preserved LV systolic function: result from a cohort of 8931 patients (Abstract). Circulation 2000; 102 (Suppl II): II480.
15. Appleton CP, Hatle LK y col: Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 426-440.
16. Hynes BJ, Jerry C y col: Atrial fibrillation in patients with heart failure. Current Opinion in Cardiology 2003; 18: 32-38.
17. Stein KM, Borer JS y col: Variability of the ventricular response in atrial fibrillation and prognosis in chronic nonischemic mitral regurgitation. Am J Cardiol 1994; 74: 906-911.
18. Van der Berg MP, Haaksma J y col: Heart rate variability in patients with atrial fibrillation is related to vagal tone. Circulation 1997; 96: 1209-1216.
19. Clarkk DM, Plumb VJ y col: Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1039-1045.
20. Greenfield JCJ, Harley A y col: Pressure flow studies in man during atrial fibrillation. J Clin Invest 1968; 47: 2411-2421.
21. Gosselink AT, Blanksma PK y col: Left ventricular beat-to-beat performance in atrial fibrillation contribution of Frank-Starling mechanism after short rather than long RR intervals. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1516-1521.
22. Hebert WH: Cardiac output and the varying RR interval of atrial fibrillation. J Electrocardiol 1973; 6: 131-135.
23. Fung JWH, Chan SKW y col: Is beta blockade useful in heart failure patients with atrial fibrillation? An analysis of data from two previously completed prospective trials. Eur J Heart Fail 2002: 489-494.
24. Roy D, Talagic M y col: Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators: Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. N Engl J Med 2000; 342: 913-920.
25. Torp-Pedersen C, Moler M y col: Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. N Engl J Med 1999; 341: 857-865.
26. Pedersen OD, Bagger H y col: Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish Investigation of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Substudy. Circulation 2001; 104: 292-296.
27. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1825-1833.
28. The Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. The RACE Study. N Engl J Med 2002; 347: 1834-1840.
29. Natale A, Zimerman L y col: Impact on ventricular function and quality of life of transcatheter ablation of the atrioventricular junction in chronic atrial fibrillation with normal ventricular response. Am J Cardiol 1996; 78: 1431-1433.
30. Jensen SM, Bergfieldt I y col: Long-term follow-up of patients treated by radiofrequency ablation of the atrioventricular junction. PACE 1995; 18: 1069-1014.
31. Wood MA, Brown-Mahoney C y col: Clinical outcome after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation. A meta-analysis. Circulation 2000; 101: 1138-1144.
32. Brignole M y col: Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation. Circulation 1998; 98: 953-960.
33. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H y col: Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. Circulation 1989; 79: 845-853.
34. Xiao HB, Lee CH, Gibson DG: Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. Br Heart J 1991; 66: 443-447.
35. Sadaniantz A y col: Left ventricular Doppler diastolic filling patterns in patients with isolated left bundle branch block. Am J Cardiol 1998; 81: 643-645.
36. Cazeau S, Leclerq C y col: Comparative effects of perma-

nent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients (MUSTIC). N Engl J Med 2001; 344: 876-880.
37. Abraham W: MIRACLE Trial data. Boston, Naspe 2001.
38. Leclerq C, Walker S y col: Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. MUSTIC Substudy. Eur Heart J 2002; 23: 1780-1787.
39. Brignole M: A novel use of cardiac pacing to improve cardiac function, quality of life and (hopefully) survival in patients with heart failure and permanent atrial fibrillation. Eur Heart J 2002; 23: 1732-1736.
40. Contak-CD Naspe 2003.
41. Moss AJ, Zareba W y col: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346: 877-883.
42. COMPANION Study. Medline.
43. Van der Berg MP, Tjeerdsma G y col: Longstanding atrial fibrillation causes depletion of atrial natriuretic peptide in patients with advanced congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2002: 255-262.
44. Francis GS, Benedict C y col, for the SOLVD Investigators: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation 1990; 82: 1724-1729.
45. Stevens TL, Burnett JC y col: A functional role for endogenous atrial natriuretic peptide in a canine model of early left ventricular dysfunction. J Clin Inves 1995; 95: 1101-1108.
46. Wijffels MCEF, Kirchof CJMJ y col: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995; 92: 1954-1968.
47. Ausma J, Wijffels MCEF y col: Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. Circulation 1997; 96: 3157-3163.
48. Aimé-Sempé C, Folliguet T y col: Myocardial cell in death in fibrillating and dilated human right atria. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1577-1586.
50. Jourdain P, Bellorini M y col: Short-term effects of sinus rhythm restoration in patients with lone atrial fibrillation: a hormonal study. Eur J Heart Fail 2002: 265-267.

Una cadena de hierro y un cordón de seda pueden sujetar con idéntica eficacia.
FRIEDRICH VON SCHILLER

Riesgo cardiovascular global de una población en un programa de prevención primaria

RICARDO G. LOPEZ SANTI, EDUARDO VALEFF, CLAUDIO DUYMOVICH, FERNANDO SANCHOLUZ, ALEJANDRO ALIATTA, NORMA MIJAILOVSKY, CARLOS FEDERICO GIACHELLO, LUS CASTRO, CLAUDIA BECERRA, CARLOTA GOMEZ, ELISA RIVA, MARIA INES URRUTIA, JOSE E. COSTA GIL

Se evaluó el riesgo cardiovascular global (RCG) de 512 hombres de 42,8 ± 11,7 años y 438 mujeres de 41,9 ± 10,8 años de edad en una población laboralmente activa que ingresó voluntariamente a un programa de prevención primaria de afecciones cardiovasculares. Fueron considerados los siguientes parámetros: glucemia, colesterol, HDL- y LDL-colesterol, triglicéridos, índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura, presión sistólica y diastólica. Se definió al RCG como la probabilidad de desarrollar un evento no fatal o muerte coronaria en los 10 años siguientes (*Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention*) en sujetos sin afección cardiovascular, por un escore que incluyó sexo, edad, tabaquismo, colesterolemia, diabetes *mellitus* y presión arterial sistólica. Se consideró bajo: < 5%; leve: 5%-10%; moderado: 10%-20%; alto: 20%-40%; muy alto: > 40%. Los resultados fueron: 48,4% RCG bajo, 26,2% RCG leve, 19,6% RCG moderado, 5,8% RCG alto y 0% RCG muy alto. El RCG moderado y alto fue más frecuente en los hombres. Hubo una elevada prevalencia de sobrepeso/obesidad (64,85%) y de hipercolesterolemia (59,7%). Se detectó un 35,4% de hipertensos, un 4,5% de diabéticos y un 4,0% de sujetos con glucosa alterada en ayunas. Se demuestra la utilidad del análisis multivariado de los factores de riesgo aunque se debería moderar el efecto de la edad y resultaría valioso incluir el IMC, el perímetro de cintura y la glucosa alterada en ayunas en la evaluación.

Rev Fed Arg Cardiol 2003; 32: 358-367

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en la Argentina [1,2], algo semejante a lo que sucede en el mundo desarrollado, aunque en este existan excepciones regionales por razones étnicas y socioeconómicas[3-5]. Por otro lado, se debe enfatizar que en muchos países, mediante actividades de prevención, se ha logrado disminuir las cifras de morbimortalidad cardiovascular.[6] La identificación y determinación de los factores de riesgo ha sido una de las principales razones que ha permitido comprender y dirigir la prevención y el tratamiento de los pacientes con afectación coronaria severa.[7]

Grupo Valoración del Riesgo Cardiovascular Global (VARICG). La Plata.

Dirección postal: José Estaban Costa Gil. VARICG-La Plata. Calle 6 N° 1344. 1900 La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Argentina.

Recibido: Abril 2003

Aceptado: Mayo 2003

La enfermedad cardíaca coronaria (ECC) es de origen multifactorial y parece insuficiente la consideración aislada y/o separada de los factores de riesgo para interpretar y tratar a la persona que tiene simultáneamente varios de ellos, sin que prepondere clínicamente uno sobre otro.[8] Se destaca así la importancia de una estimación completa y la consideración concurrente de todos los factores de riesgo mayores en individuos sin afectación coronaria clínica.

Con el concepto de riesgo multivariado o riesgo cardiovascular global (RCG) se pretende modificar la evaluación de las personas en el contexto de todos los factores de riesgo.[9,10] La *Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention* ha definido al RCG como la probabilidad de desarrollar ECC u otro evento no fatal o muerte coronaria en los 10 años siguientes.[9] En la Argentina no se ha generalizado aún la utilización de esta novedosa forma de evaluación del riesgo cardiovascular.

Frente al desarrollo de un proyecto destinado a la prevención de la enfermedad cardiovascular cuya primera fase corresponde al diagnóstico de situación, en el presente trabajo proponemos la utilización de los criterios de riesgo multivariado o RCG y el análisis de su aplicación en los sujetos de una población que se incorporaron voluntariamente a un programa de prevención primaria (VARICG-La Plata).

MATERIAL Y METODO

Fueron evaluados 1.044 individuos en actividad laboral (trabajadores administrativos y obreros de la Municipalidad de La Plata) que se incorporaron al programa en forma voluntaria entre agosto y noviembre de 2000. Completaron todas las etapas establecidas para el estudio 982 personas de las cuales 950 no presentaron eventos cardiovasculares previos, por lo que accedieron al plan de prevención primaria.

Los sujetos fueron estudiados mediante:

1. Análisis bioquímicos

Con 12 horas de ayuno previo y bajo condiciones preanalíticas estandarizadas se obtuvo una muestra para la realización de las siguientes determinaciones: a) glucemia en ayunas (GA): plasma heparinizado y método de glucosa oxidasa; b) colesterol total (Col): suero y método colesterol-oxidasa; c) colesterol de HDL (HDL-C): suero y método precipitación-colesterol-oxidasa; d) triglicéridos (TG): suero y método enzimático total colorimétrico.

El procesamiento de las muestras fue centralizado en el LARESBIC (Laboratorio de Referencia y Estandarización en Bioquímica Clínica de la Fundación Bioquímica Argentina) miembro de la Red de Laboratorios de Referencia para la medida de colesterol coordinada por el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), Atlanta, Georgia, USA.

2. Encuesta

Se determinaron: a) datos de filiación; b) antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares; c) antecedentes personales de enfermedades y factores de riesgo; d) consumo de fármacos (tipo y dosis); e) rutina alimentaria; f) hábitos de actividad física; g) en las mujeres, estado hormonal y uso de terapia hormonal de reemplazo.

3. Examen físico

Se obtuvieron los siguientes datos biométricos: a) presión arterial; b) frecuencia cardíaca (con el paciente sentado); c) perímetro de cintura (con el paciente acostado, mediante cinta milimetrada, a la altura del ombligo); d) peso y talla (en balanza con altímetro).

La presión arterial se determinó en primer lugar con el paciente sentado. Se realizaron 3 determinaciones con 3 minutos de intervalo entre cada una. Cuando se produjo una variación entre la segunda y la tercera toma superior a 20 mmHg se realizó una cuarta toma, y de repetirse igual situación, una quinta, con lo cual se obtuvo un promedio de todos los registros. Con el paciente de pie luego de 2 minutos se consiguió un último registro.[11]

4. Se calcularon:

El colesterol-LDL por fórmula de Friedewall.
El índice Col/HDL-C.
El índice de masa corporal (IMC: P/T^2).

5. Estudio del riesgo cardiovascular global

Se aplicó el escore de riesgo del Consenso Europeo, que se obtuvo de una grilla diseñada para ello, en la que se consideraron en conjunto sexo, edad, tabaquismo, colesterol, presión sistólica y diabetes *mellitus*. Se dispuso de dos modos: un programa en computadora o un sistema de cuatro tablas para el cálculo: dos correspondieron a sexo masculino y sexo femenino y las otras dos a diabético y no dia-

TABLA 1
VALORES ANORMALES DE REFERENCIA

Condición	*Valores*
Hipertensión arterial*	140/90 mmHg o mayor
Hipercolesterolemia	200 mg/dL o mayor
Sobrepeso	IMC 25,0 a 29,9 kg/m^2
Obesidad	IMC 30 kg/m^2 o mayor
Glucemia alterada en ayunas	Glucemia en ayunas de 110 a 125 mg/dL
Diabetes *mellitus* (no diagnosticada)†	Glucemia en ayunas 126 mg/dL o mayor
Cintura aumentada	Hombre: de 94 a 101 cm. Mujer: de 80 a 87 cm
Cintura: obesidad central	Hombre: 102 cm o mayor. Mujer: 88 cm o mayor

*: Incluye a sujetos que sabían que padecían hipertensión. †: Incluye a quienes tenían diagnóstico previo de diabetes *mellitus*.

TABLA 2
DISTRIBUCION DE LOS SUJETOS SEGUN LA EDAD Y EL SEXO

Edad	*Total*	*Hombres*	*Mujeres*
Muestra (n)	950	512	438
29 años o menor	150	82	68
30-39 años	226	114	112
40-49 años	296	158	138
50-59 años	214	116	948
60 o mayor	64	42	22

bético. En primera instancia se ingresaba según el sexo a una de dos columnas: para fumador o para no fumador y se seleccionaba la edad, que estaba separada por decilos entre 30 y 70 años. En la parte de la grilla correspondiente a la edad se buscaba el lugar de entrecruzamiento del valor del colesterol (cada cuadrícula es equivalente a 50 mg/dL o a 1 mmol/L) y la presión sistólica (cada cuadrícula equivale a 20 mmHg entre 120 y 180) que mostraba en diferentes colores el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Se operaba igual con la otra tabla en la que estaba encolumnado diabético y no diabético. Así se obtuvieron 5 niveles de riesgo a 10 años:

a. Bajo: < 5%
b. Leve: 5% a 10%
c. Moderado: 10% a 20%
d. Alto: 20% a 40%
e. Muy alto > 40%

Análisis estadístico

Como estadísticos de localización se utilizaron la media y como medida de dispersión el desvío estándar y el rango; como pruebas de asociación Chi-cuadrado (c^2), análisis de varianza de una vía, test t de Student, test de Bonferroni o test de Student-Newman-Keuls y el índice r de correlación de Pearson.

RESULTADOS

Fueron estudiados 512 hombres de 42,8 ± 11,7 años y 438 mujeres de 41,9 ± 10,8 años de edad (p = 0,22, NS≠ que fueron agrupados en clases etáreas de 10 años (Tabla 2).

Los valores medios de los estudios efectuados (Tabla 3) muestran diferencias entre los sexos para GA (t = 3.219; p = 0,001), Col (t = 3.348; p = 0,000), HDL-C (t = -12,66; p = 0,000), Col/HDL-C (t = 11,60; p = 0,000), TG (t = 7.613; p = 0,000), PA diastólica (t = 9.773; p = 0,000), PA sistólica (t = 11.279; p = 0,000), IMC (t = 6,336; p = 0,000) y perímetro de cintura (t = 13.557; p = 0,000) y no existió para LDL-C (t = -0,201; p = 0,84).

Al estudiar las medias según los grupos etáreos (Tabla 4) se observó un incremento de los valores de la GA a medida que aumentaba la edad en años, con una diferencia significativa (p < 0,05) entre grupos, excepto para las personas de la clase de 30-39 años *versus* 40-49 años (NS).

También la media de Col aumentó en cada grupo con diferencia significativa entre clases (p < 0,05) excepto para las edades de 50-59 años *versus* 60 años o mayor. Se encontró una correlación significativa entre Col y edad (r = 0,41; p > 0,01).

En cambio, para HDL-C no hubo diferencia de medias entre grupos según la edad. Por otro lado, en el estudio del LDL-C no existió diferencia por medias entre el grupo de 50-59 años *versus* 60 años o mayor, y entre 29 años o menor *versus* 30-39, y este *versus* 40-49 años. En el resto la diferencia fue significativa.

La media de los TG aumentó con la edad pero hubo diferencia entre los valores superiores e inferiores a 40-49 años (no entre 29 años o menor y 30-

TABLA 3
MEDIA Y DESVIO ESTANDAR DE PARAMETROS EVALUADOS EN EL TOTAL DE LA POBLACION Y SEGUN SEXO

	Total	*Hombres (n: 512)*	*Mujeres (n: 438)*
Edad (años)	42,4 ± 11,3	42,8 ± 11,7	41,9 ± 10,9
Glucemia en ayunas (mg/dL)	95,4 ± 25,9	97,9 ± 24,4	92,5 ± 27,3
Colesterol (mg/dL)	211,02 ± 41,5	215,2 ± 41,8	206,2 ±40,7
HDL-Colesterol (mg/dL)	48,5 ± 10,4	44,9 ± 9,3	52,8 ± 9,9
LDL-Colesterol (mg/dL)	130,3 ± 45,8	130,0 ± 51,5	130,6 ± 38,1
Col/HDL-C	4,5 ± 1,4	4,99 ± 1,4	4,03 ± 1,1
Triglicéridos (mg/dL)	131,3 ± 98,1	153,1 ± 115,5	105,9 ± 63,9
PA diastólica (mmHg)	80,7 ± 12,2	84,1 ± 11,4	76,7 ± 11,9
PA sistólica (mmHg)	122,4 ± 18,1	126,9 ± 17,1	117,1 ± 17,82
IMC (kg/m^2)	26,8 ± 4,9	27,7 ± 4,1	25,7 ± 5,6
Cintura (cm)	89,2 ± 13,9	94,4 ± 12,2	83,14 ± 13,37

TABLA 4

MEDIA Y DESVIO ESTANDAR DE PARAMETROS EVALUADOS EN CLASES POR EDAD

Edad (años)	*29 o menos*	*30-39*	*40-49*	*50-59*	*69 o más*
Glucemia en ayunas (mg/dL)	87,1 ± 8,8	92,2 ± 17,4	94,9 ± 22,4	101,7 ± 36,3	109,1 ± 40,7
Colesterol (mg/dL)	184,6 ± 36,9	197,1 ± 36,2	215,8 ± 40,46	231,7 ± 37,4	230,7 ± 36,9
HDL-Colesterol (mg/dL)	47,4 ± 9,6	48,7 ± 10,4	48,5 ± 10,6	49,4 ± 10,7	47,8 ± 9,9
LDL-Colesterol (mg/dL)	113,8 ± 36,2	121,8 ± 38,6	129,1 ± 50,2	149,1 ± 44,6	141,04 ± 48,6
Col/HDL-C	4,04 ± 1,2	4,2 ± 1,3	4,7 ± 1,4	4,9 ± 1,4	4,9 ± 1,4
Triglicéridos (mg/dL)	107,04 ± 67,3	114,9 ± 97,2	138,7 ± 105,2	145,2 ± 95,5	165,2 ± 114,6
PA sistólica (mmHg)	115,1 ± 15,0	115,7 ± 13,9	120,7 ± 16,2	130,3 ± 18,1	144,2 ± 19,2
PA diastólica (mmHg)	75,1 ± 11,5	77,5 ± 11,2	80,9 ± 11,8	85,1 ± 11,6	89,1 ± 11,8
IMC (kg/m^2)	24,6 ± 4,3	25,8 ± 5,2	27,1 ± 4,8	28,1 ± 4,7	29,6 ± 4,3
Cintura (cm)	82,1 ± 12,6	86,2 ± 13,7	90,2 ± 13,5	93,6 ± 13,2	97,3 ± 11,5

39 años ni entre 40-49 años *versus* 50-59 años ni *versus* 60 años o mayor).

La media de la PAS se elevó a través de los años ($F = 60,31$; $p = 0,000$), sin diferencia entre menores de 29 años *versus* 30-39 años, pero con un aumento a partir de la década 40-49 años, diferenciándose su incremento entre los grupos. La media de la PAD se elevó con los años con diferencia entre todos los grupos ($F = 29,37$; $p = 0,000$). Hubo buena correlación entre edad y PAS ($r = 0,43$) y aceptable para PAD ($r = 0,35$).

Tanto la media del IMC (varianza $F = 20,03$; $p = 0,000$) como la de la cintura (varianza $F = 26,31$; $p = 0,000$) aumentó con la edad, con diferencia significativa entre los grupos. La correlación fue aceptable para cintura ($r = 0,32$) y para IMC ($r = 0,29$).

Se hallaron 460 sujetos con RCG bajo (48,4%), 249 con RCG leve (26,2%), 186 con RCG moderado (19,6%) y 55 con RCG alto (5,8%). No se observaron individuos con RCG muy alto. La forma en que se distribuyó el RCG según el sexo fue diferente ($c^2 = 107,07$; $p = 0,000$) (Tabla 5) y resultó mayor el número de hombres con RCG moderado y alto.

Al comparar la distribución de sujetos según los grupos etáreos y el RCG no se halló diferencia solamente entre las clases de 29 años o menor *versus* 30-39 años. El resto mostró diferencias altamente significativas ($p = 0,000$) (Tabla 6). A medida que aumentó la edad se acentuó el RCG moderado y alto. No se observaron personas de hasta 39 años de edad con RCG alto ni sujetos de 60 años o más con RCG bajo.

Por otra parte, la media de edad de las personas con RCG bajo fue 33,97 ± 7,7 años; la de quienes tenían RCG leve fue de 46,4 ± 6,92 años; con RCG moderado, 52,78 ± 6,42 años; con RCG alto, 59,85 ± 5,75 años; no se determinó una diferencia significativa entre medias (varianza = 476,0; $p = 0,0000$ Student-Newman-Keuls para $p < 0,05$) (Figura 1).

Se detectaron 336 personas con hipertensión arterial (35,4%, por aumento de la PAS, la PAD o ambas), 157 sujetos con hipertensión arterial sistólica (HTAs: 16,5%) y 233 con hipertensión arterial diastólica (HTAd: 24,5%). Sabían que tenían hipertensión arterial 159 individuos (47% del total de hipertensos), 115 (34%) eran mujeres y 221 (66%) hombres.

Tuvo HTAs el 4,6% de los individuos con RCG bajo, el 12% de quienes tenían RCG leve, el 38,7% de aquellos con RCG moderado y el 61,8% de quienes tenían RCG alto, con diferencia entre grupos ($c^2 = 109,44$; $p = 0,000$) (Tabla 7). Se encontró HTAd en el 11,7% de los sujetos con RCG bajo, el 23% con RCG leve, el 48,4% con RCG moderado y el 56,4% de aquellos con RCG alto, con diferencia entre las

TABLA 5

DISTRIBUCION DEL RIESGO CARDIACO GLOBAL EN HOMBRES Y MUJERES

Riesgo cardíaco global	*Bajo*	*Leve*	*Moderado*	*Alto*
Total	460	249	186	55
Hombres	182	142	134	54
Mujeres	278	107	52	1

TABLA 6

RIESGO CARDIACO GLOBAL (RCG) DE ACUERDO CON CLASES AGRUPADAS POR EDAD

Edad	*RCG bajo*	*RCG leve*	*RCG moderado*	*RCG alto*
29 años o menor	141	8	1	0
30-39 años	210	16	0	0
40-49 años	107	144	43	2
50-59 años	2	77	116	19
60 años o mayor	0	4	26	34

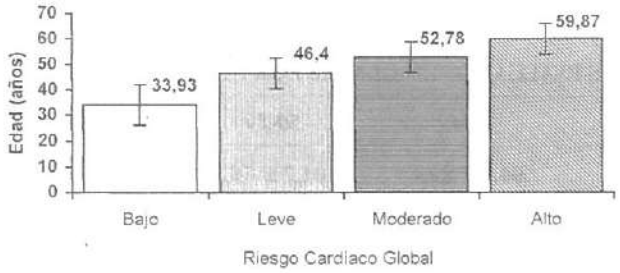


Figura 1. Media de la edad en años según el riesgo cardíaco global.

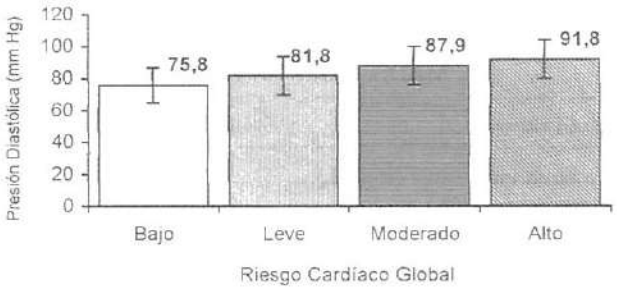


Figura 2. Media de la presión arterial diastólica en diferentes grupos de riesgo cardíaco global.

clases estudiadas ($c^2 = 115,3$; $p = 0,000$) (Tabla 7).

La media de la PAS en sujetos con RCG bajo fue de 114,3 ± 13,5 mmHg; para RCG leve, 122,2 ± 14,9 mmHg; para RCG moderado, 135,4 ± 17,9 mmHg; para RCG alto, 146,5 ± 17,9 mmHg, diferencia significativa entre grupos (varianza = 141,0; $p = 0,000$, Student-Newman-Keuls para $p < 0,05$) (Figura 2).

La media de la PAD en individuos con RCG bajo fue 75,8 ± 10,7 mmHg; en RCG leve: 81,8 ± 10,4 mmHg; en RCG moderado: 87,9 ± 12,1 mmHg; en RCG alto 91,78 ± 11,8 mmHg, con diferencia significativa entre grupos (varianza = 76,81; $p = 0,000$, Student-Newman-Keuls para $p < 0,05$) (Figura 3).

Fueron detectados 567 sujetos con hipercolesterolemia (59,7%). Hubo diferencia estadística en la frecuencia de personas con Col 199 mg/dL o menor con respecto a 200 mg/dL o más según que su riesgo cardíaco global fuera bajo, leve, moderado o alto ($c^2 = 118,9$; $p = 0,000$) (Tabla 8).

El valor medio del colesterol sérico fue 189,2 ± 33,6 mg/dL en individuos con RCG bajo; de 219,2 ± 34,8 mg/dL en RCG leve; de 243,4 ± 31,6 mg/dL en RCG moderado; de 246,6 ± 37,15 mg/dL en RCG alto. Excepto entre RCG moderado y alto, hubo diferencia entre grupos (Student-Newman-Keuls para $p < 0,05$) (Figura 4).

Doscientos sujetos (21,05%) presentaron un HDL-C bajo pero no se determinó diferencia entre grupos según su RCG fuese bajo, leve, moderado o alto ($c^2 = 5,48$; $p = 0,18$). La media del HDL-C en

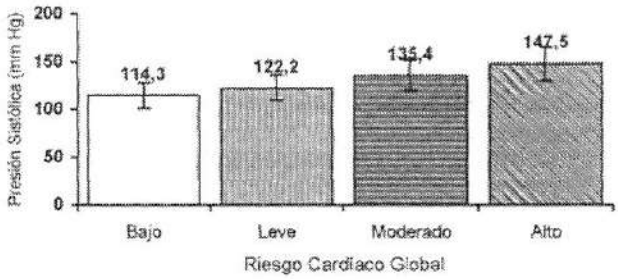


Figura 3. Media de la presión arterial sistólica en diferentes grupos de riesgo cardíaco global.

RGC bajo fue 49,5 ± 10,4 mg/dL; en RCG leve, 48,5 ± 10,1 mg/dL; en RCG moderado, 47,4 ± 10,4 mg/dL; en RCG alto, 44,6 ± 9,6 mg/dL. Hubo diferencia de medias entre RCG bajo *versus* RCG moderado y alto, y entre RCG leve *versus* alto (Tabla 8).

Mostraron elevación del LCL-C 501 individuos (52,7%) con diferencia significativa entre grupos según el RCG ($c^2 = 134,9$; $p = 0,000$). La media del LDL-C en RCG bajo fue 118,94 ± 32,7 mg/dL; en el RCG leve, 132,9 ± 48,5 mg/dL; en el RCG moderado, 150,2 ± 54,2 mg/dL; en RCG alto, 149,3 ± 52,7 mg/dL. Excepto para RCG moderado *versus* RCG

TABLA 7

DISTRIBUCION DE LOS SUJETOS DE LA MUESTRA SEGUN PRESION ARTERIAL Y RIESGO CARDIACO GLOBAL (RCG)

Presión arterial	*RCG bajo*	*RCG leve*	*RCG moderado*	*RCG alto*
Sist. 139 mmHg o <	439	219	114	21
Sist. 140 mmHg o >	21	30	72	34
Diast. 89 mmHg o <	406	191	96	24
Diast. 90 mmHg o >	54	58	90	31

TABLA 8

DISTRIBUCION DE LOS SUJETOS DE LA MUESTRA SEGUN LIPIDOS SERICOS Y RIESGO CARDIACO GLOBAL (RCG)

Lípidos	*RCG bajo*	*RCG leve*	*RCG moderado*	*RCG alto*
Col 199 mg/dL o <	286	68	23	6
Col 200 mg/dL o >	174	181	163	49
HDL-C 40 mg/dL o >	372	199	141	38
HDL-C 39 mg/dL o <	88	50	45	17
LDL-C 129 mg/dL o <	303	92	39	15
LDL-C 130 mg/dL o >	157	157	147	40
TG 149 mg/dL o <	395	173	100	28
TG 150 mg/dL o >	65	76	86	27

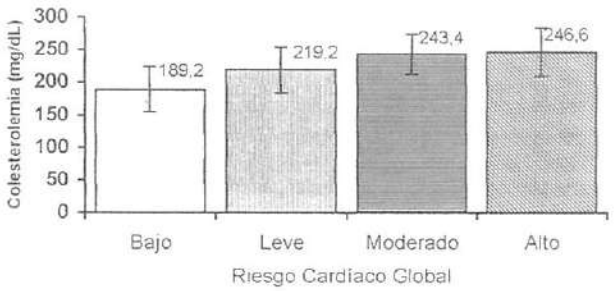


Figura 4. Media del colesterol en sangre en diferentes grupos de riesgo cardíaco global.

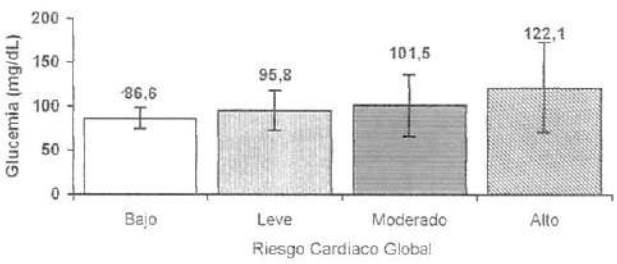


Figura 5. Media de la glucosa en sangre según el riesgo cardíaco global.

alto, se registró diferencia de medias entre las clases (Tabla 8).

Presentaron TG igual a 150 mg/dL o mayor 254 individuos (26,7%). Hubo diferencia entre individuos con y sin hipertrigliceridemia según el RCG ($c^2 = 89,27$; $p = 0,000$). Los valores medios de los TG en sangre fueron: 102,5 ± 74,04 mg/dL en RCG bajo; 132,9 ± 48,5 mg/dL en RCG leve; 171,6 ± 109,5 mg/dL en RCG moderado; 194, 3 ± 156,3 en RCG alto. Excepto entre RCG moderado y alto, hubo diferencias de medias en el resto de los grupos (Student-Newman-Keuls para $p < 0,05$) (Tabla 8).

Se encontró diabetes *mellitus* (DM) en 43 sujetos; 38 personas (4,0%) presentaron glucemia alterada en ayunas (GAA) y 869 (91,5%) fueron no diabéticos (ND). Diecinueve personas (44,2%) con diabetes conocían su afección y 24 (55,8%) la desconocían. Cuatrocientos cincuenta y dos hombres (47,6%) eran ND, 28 tenían GAA (2,9%) y 32 DM (3,4%). Cuatrocientas diecisiete mujeres (43,9%) eran ND, 10 tenían GAA (1,1%) y 11 DM (1,1%), con diferencia entre sexos $p = 0,009$. Se observó una distribución de sujetos diferente entre las clases de ND, GAA y DM según que el RCG fuese bajo, leve, moderado o alto ($c^2 = 111,50$; $p = 0,000$), con un aumento del riesgo moderado y alto entre los sujetos con GAA (*odds ratio* = 3,64), el cual se acentúa en las personas con DM (*odds ratio* = 10,44) (Tabla 9). Tuvieron RCG alto el 4,02% de ND, el 10,6% de los sujetos con GAA y el 37,2% con DM.

TABLA 9

NUMERO DE SUJETOS CON GLUCOSA ALTERADA EN AYUNAS Y DIABETES MELLITUS SEGUN EL RIESGO CARDIACO GLOBAL (RCG)

Diabetes	*RCG bajo*	*RCG leve*	*RCG moderado*	*RCG alto*
No diabéticos	446	231	157	35
Glucosa alterada en ayunas	9	11	14	4
Diabetes	5	7	15	16

La media de la glucemia en ayunas fue 88,6 ± 11,8 mg/dL para RCG bajo; 95,8 ± 23,7 mg/dL para RCG leve; 101,5 ± 34,9 mg/dL para RCG moderado; y 122,1 ± 51,9 mg/dL para RCG alto, con diferencia significativa de medias entre grupos (varianza = 43,89, $p = 0,000$, Student-Newman-Keuls $p < 0,05$) (Figura 5).

Fumaban tabaco 390 personas (41%) y 242 fueron ex fumadores (25,5%) (Tabla 10). El número de sujetos que no fumaba y los ex fumadores fue diferente entre los grupos separados por RCG ($c^2 = 16,68$; $p = 0,01$) y también entre no fumadores y fumadores ($c^2 = 30,52$; $p = 0,000$). En cambio, no hubo diferencias entre ex fumadores y fumadores con referencia al RCG bajo, leve, moderado y alto ($c^2 = 1,45$; $p = 0,94$).

Hubo 334 sujetos con normopeso (IMC 24,9 o menor; 35,15%), 380 con sobrepeso (40,0%) y 236 con obesidad (24,85%). Se encontraron diferencias estadísticas significativas para RCG, sea bajo, leve, moderado o alto, según que el IMC fuese de 24,9 o menos, 25-29, o 30 y más ($c^2 = 114,00$; $p = 0,000$) (Tabla 11).

El valor medio de IMC de los sujetos con RCG bajo fue 25,4 ± 5,0; para RCG leve, 27,1 ± 4,3; para RCG moderado, 28,6 ± 4,7; para RCG alto, 30,4 ± 4,4. Se determinó diferencia de medias entre los grupos según RCG (varianza = 33,3; $p = 0,000$; test Student-Newman para $p < 0,05$) (Figura 6).

El estudio del perímetro de cintura permitió detectar a 265 personas (27,9%) consideradas con obesidad central, 245 (25,8%) con cintura aumentada

TABLA 10

TABAQUISMO CON RESPECTO A RIESGO CARDIACO GLOBAL (RCG)

Tabaquismo	*RCG bajo*	*RCG leve*	*RCG moderado*	*RCG alto*
No fumador	194	64	50	10
Ex fumador	107	65	54	16
Fumador	159	120	82	29

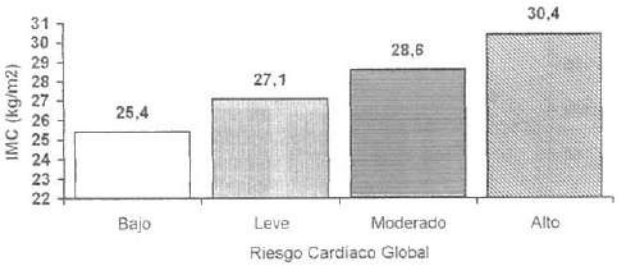


Figura 6. Valores medios del IMC según el riesgo cardíaco global.

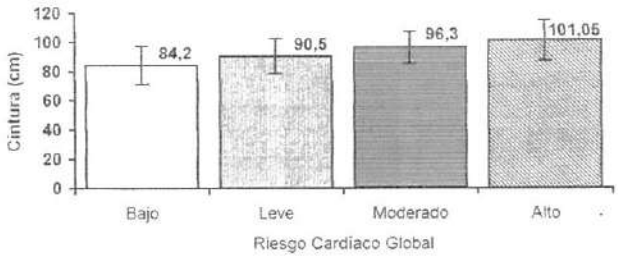


Figura 7. Media del perímetro de la cintura según el riesgo cardíaco global.

y 440 (46,3%) con cintura normal (Tabla 12). Se observó diferencia de frecuencia de los diferentes grados de RCG entre los sujetos con cintura normal *versus* cintura aumentada ($c^2 = 26,25$; $p = 0,000$) u obesidad central ($c^2 = 52,21$; $p = 0,000$). En cambio no se encontraron diferencias entre cintura aumentada y obesidad central ($c^2 = 3,85$; $p = 0,37$). Cuando se discriminó por sexos se encontró el mismo tipo de relación.

La media del perímetro de cintura de los sujetos con RCG bajo fue 84,2 ± 13,3 cm; con RCG leve, 90,5 ± 12,01 cm; con RCG moderado, 96,3 ± 11,9 cm; con RCG alto, 101,05 ± 13,9 cm. Se determinó diferencia de medias entre los grupos según RCG (varianza = 60,81; $p = 0,000$; test Student-Newman para $p < 0,05$) (Figura 7).

DISCUSION

La descripción de los factores de riesgo ha resultado fundamental para la prevención de la enfermedad cardíaca coronaria. El hallazgo de dos o más de ellos en un sujeto sin antecedentes personales ni síntomas coronarios debería promover su evaluación en conjunto para determinar la probabilidad de desarrollo de un evento coronario severo no fatal o muerte en el futuro. También tendría que permitir una propuesta terapéutica de cambios en el estilo de vida y con medicamentos ajustados al juicio clínico de riesgo global y no al que produciría cada afección de manera singular.

La *Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention* pretende evaluar a personas sin enfermedad coronaria u otra afección aterosclerótica en el contexto de todos los factores de riesgo, y ha definido al RCG como la probabilidad de desarrollar un evento no fatal o muerte coronaria en los 10 años siguientes. En esa valoración se incluyen sexo, edad, tabaquismo, diabetes *mellitus*, PA sistólica y Col. Un RCG superior al 20% sobre los 10 años siguientes, o el mismo porcentaje si se proyecta a la edad de 60 años, justificaría el uso selectivo de terapéuticas con fármacos de probada eficacia.[9]

Con los criterios de RCG fueron evaluados 512 hombres de 42,8 ± 11,7 años y 438 mujeres de 41,9 ± 10,8 años de edad, integrantes de una población laboralmente activa que aceptó voluntariamente ingresar a un programa de prevención primaria de afecciones cardiovasculares.

Se encontraron diferencias entre ambos sexos para los valores medios de GA, Col, HDL-C, Col/HDL-C, TG, PAD, PAS, IMC y perímetro de cintura. En cambio no existió para edad ni para LDL-C (Tabla 3). Fue sobresaliente el hecho de que sólo se encontró una mujer entre 55 personas con RCG alto.

Excepto para HDL-C, la edad se asoció con cambios en los valores medios de los parámetros investigados. Separados por decilos, las medias de GA,

TABLA 11

RIESGO CARDIACO GLOBAL (RCG) EN SUJETOS CON DIFERENTES IMC

IMC	*RCG bajo*	*RCG leve*	*RCG moderado*	*RCG alto*
24,9 o mayor	231	72	29	2
25,0-29,9	149	113	93	25
30,0 o mayor	80	64	64	28

TABLA 12

DISTRIBUCION DE SUJETOS POR RIESGO CARDIACO GLOBAL (RCG) RELACIONADO CON EL PERIMETRO DE CINTURA

Perímetro de cintura	*RCG bajo*	*RCG leve*	*RCG moderado*	*RCG alto*
Hombres				
Normal	109	77	46	15
Cintura aumentada	44	35	45	15
Obesidad central	29	30	43	24
Mujeres				
Normal	153	33	7	0
Aumentada	60	31	15	0
Obesidad central	65	43	30	1

Col, LDL-C, PAS, PAD, IMC y perímetro de cintura aumentaron con los años, en general con diferencia estadística entre grupos etáreos (Tabla 4).

El 48,4% de los sujetos tuvo RCG bajo, el 26,2% RCG leve, el 19,6% RCG moderado y el 5,8% RCG alto. No se observaron individuos con RCG muy alto. La forma en que se distribuyó el RCG según el sexo fue diferente (Tabla 5) ya que fue estadísticamente mayor el número de hombres con RCG moderado y alto.

A medida que aumentó la edad aumentó también la cantidad de sujetos con RCG moderado y alto. La media de edad para RCG bajo fue 33,93 ± 7,7 años; para RCG leve , 46,4 ± 6,9 años; para RCG moderado, 52,8 ± 6,4 años; para RCG alto, 59,8 ± 5,7 años, con diferencia significativa entre medias (Figura 1). No se observaron personas de hasta 39 años de edad con RCG alto ni sujetos de 60 años o más con RCG bajo (Tabla 6).

Con criterios similares a los utilizados en otros estudios realizados en La Plata[12] y en otras ciudades argentinas[13-16], se detectó un 35,5% de sujetos con HTA; algunos sabían que eran hipertensos y en otros casos se hallaron la PAS y la PAD elevadas, por separado o al mismo tiempo, durante el transcurso del estudio (16,5% de sujetos con HTAs y 24,5% con HTAd). De ellos el 66% fueron hombres y el 34% mujeres; conocía su afección de antemano el 47% del total. La prevalencia de HTA en La Plata fue del 32,7% en 1985 (35,3% en hombres y 30,9% en mujeres) ligeramente menor a la obtenida por el VARICG-La Plata. El estudio FAROS[14] mostró una gran similitud en las cifras de HTA (34,7%) aunque resultaron distintos los datos sobre HTAs (24,4%) y HTAd (29%) probablemente por diferente distribución de los sujetos en la estratificación por edades y una media que muestra en el VARICG una población de edad inferior. En el estudio de Deán Funes fue algo menor (29,7%) pero el de Venado Tuerto[16] mostró la cifra más alta de HTA entre los estudios realizados en la Argentina, con un 44,6% de sujetos.

A medida que aumentó el RCG se incrementó la frecuencia de sujetos con HTA. A pesar de que lo único que se consideró para su evaluación fue la PAS, el 4,6% de los individuos con RCG bajo tuvo HTAs y el 11,7% HTAd; el 12% de quienes tenían RCG leve tuvo HTAs y el 23,3% tuvo HTAd. El 38,7% de aquellos con RCG moderado mostraron HTAs y el 48,4% HTAd, y el 61,8% con RCG alto tuvieron HTAs y el 56,4% HTAd, con diferencia entre grupos (Tabla 7). Las medias de la PAS y de la PAD se elevaron significativamente cuando se acentuó el RCG (Figuras 2 y 3). También hubo una significativa correlación entre edad y PAS.

Se detectó una cifra muy elevada de sujetos con hipercolesterolemia (59,7%), mayor que la informada en otros estudios[14,17]. Hubo diferencia estadística en la frecuencia de personas con Col 190 mg/dL o menor y con 200 mg/dL o mayor, según su RCG fuese bajo, leve, moderado o alto (Tabla 8). También la media de Col fue ascendiendo con diferencia significativa entre los grupos con RCG bajo, leve, moderado y alto (Figura 4). Se considera que la cuidadosa metodología bioquímica utilizada influyó de manera decisiva en los resultados.

El 21,05% de la población en estudio presentó un HDL-C menor de 40 mg/dL, sin que se haya determinado diferencia entre grupos según su RCG. En cambio, el 52,7% mostró un LDL-C elevado y el 26,7% tuvo hipertrigliceridemia; en ambos casos con diferencia de frecuencia de sujetos con distinto RCG. Las medias del LDL-C y de los TG se incrementaron en la medida en que se acentuó el RCG y, excepto para RCG moderado *versus* alto, se registró diferencia de medias entre las clases (Tabla 8).

Se registró un 4,5% de personas con DM y un 4,0% con GAA, entre las cuales predominó el sexo masculino: el 47,6% de los hombres eran ND; 2,9% tenían GAA; 3,4% tenían DM; fue ND el 43,9% de las mujeres; 1,1% tenían GAA y 1,1% DM; se distribuyeron de manera significativamente diferente, según que el RCG fuese bajo, leve, moderado o alto (Tabla 9). No sólo se observó que tuvieron RCG alto el 4,02% de ND, el 10,6% de sujetos con GAA y el 37,2% con DM sino que la media de la GA se elevó cuando se incrementó el RCG (Figura 5). Estos valores confirman la importancia de considerar a la GAA como una manifestación de riesgo ya que duplica a la proporción de ND entre los sujetos con RCG alto y no se la incluye entre los parámetros del escore de evaluación.

La metodología que se usó con el análisis de la GA, según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes[18], hace difícil cotejar este estudio con otros anteriormente publicados y realizados con distintas normativas en la Argentina[19]. En cambio puede ser comparado con los estudios Venado Tuerto[16] y Oncativo[20] que muestran cifras mayores de diabetes, con 7,8% y 6,8% respectivamente, pero menores en uno de ellos con referencia a la tolerancia alterada en ayunas y en el otro con referencia a la tolerancia alterada a la glucosa (2,9% en ambos casos). Es interesante señalar que, a pesar de la diferencia en los criterios evaluatorios de las personas con DM, el 2,0% conocían (44,2% del total de diabéticos) y el 2,5% desconocían su afección (55,8%) y en 1981 esas cifras fueron en La Plata de 2,3% (46% del total de diabéticos) y 2,7% (54%) respectivamente.[19]

El número de personas fumadoras y ex fumadoras fue particularmente elevado en esta población

(41% y 25,5% respectivamente). La manera en que se repartieron en los grupos según el RCG mostró diferencia entre no fumadores *versus* fumadores y ex fumadores. En cambio no hubo diferencia estadística entre fumadores y ex fumadores (Tabla 10).

También fue notable el número de personas con IMC de 25,0 kg/m^2 o mayor (64,85%) el cual, al ser discriminado, correspondió un 40,0% con sobrepeso y un 24,85% de obesidad. En el estudio Venado Tuerto[16], con similares criterios, se halló un 32,5% de sujetos con sobrepeso y un 26,8% con obesidad, y en el FAROS[14] la prevalencia de sobrepeso (39,85%) y de obesidad (29,29%) fue semejante a los valores encontrados por el VARICG-La Plata, a pesar de que en aquel fue algo mayor la media del IMC en hombres y mujeres. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa del RCG (bajo, leve, moderado o alto) según que los sujetos tuviesen normopeso, sobrepeso u obesidad (Tabla 11). La media del IMC se elevó a medida que el RCG aumentó, con diferencia estadística entre grupos (Figura 6).

El estudio del perímetro de cintura permitió detectar un 27,9% de personas a las que se consideró con obesidad central, 25,8% con cintura aumentada y 46,3% con cintura normal (Tabla 12). Se observó diferencia de frecuencia de los diversos grados de RCG entre los sujetos con cintura normal *versus* aumentada u obesidad central. En cambio no se hallaron diferencias entre cintura aumentada *versus* obesidad central. Cuando se discriminó por sexos se encontró el mismo tipo de relación.

El análisis de una población en un programa de prevención primaria al ser confrontado con otros estudios en la Argentina muestra, en la mayoría de los aspectos, una notable similitud con las cifras obtenidas con muestras probabilísticas en investigaciones epidemiológicas.

La minuciosa metodología utilizada ha permitido determinar que la población estudiada tiene una alta prevalencia de obesidad central o abdominal y de dislipidemias. La presión arterial mantiene cifras comparables a las informadas en otros estudios realizados en nuestro país, en tanto que las mayores diferencias se han observado para diabetes y glucosa alterada en ayunas.

El cálculo del RCG en esta población demuestra la gran utilidad del análisis multivariado de los factores de riesgo. Sin embargo, parece que la edad tiene una fuerte influencia en el escore de evaluación, ya que es pobre la detección de sujetos con riesgo alto entre los jóvenes o de riesgo bajo o leve en personas mayores. Sería apropiado moderar el efecto de este parámetro en la grilla para la valoración del ECG.

El sexo masculino tiene influencia para presentar RCG alto, sin que en ello parezca intervenir la edad (no hay diferencia de media entre los sexos).

También se debe enfatizar que ya en la condición de GAA aumenta de manera significativa la cantidad de individuos con RCG moderado y alto, situación que se acentúa en las personas con DM.

Por otro lado, los resultados exhiben una importante jerarquía de la obesidad, que se refleja por las variaciones del IMC y del perímetro de cintura según el RCG. Además parece paradójico que se sugiera el cambio de estilo de vida con reorganización alimentaria y adelgazamiento pero no se incluya a la obesidad, particularmente en su forma "central" o "abdominal" en la metodología de evaluación.

SUMMARY

GLOBAL CARDIOVASCULAR RISK OF A POPULATION IN A PRIMARY PREVENTION PROGRAM

Global cardiovascular risk (GCR) in 512 men of 42.8 ± 11.7 years old and 438 women of 41.9 ± 10.8 years old of a population of active workers voluntarily included in a cardiovascular disease primary prevention program, with fasting blood glucose, cholesterol, HDL and LDL-cholesterol, triglycerides, BMI, waist perimeter, systolic and diastolic blood pressure, were evaluated. GCR was defined as the risk in healthy individuals of developing coronary heart disease, either a non-fatal event or coronary death, over the next 10 years taking into account a score hat include gender, age, smoking tobacco, diabetes mellitus and systolic blood pressure (Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention). GCR was considered as low: < 5%; mild: 10%; moderate 10%-20%; high: 20%-40%; and very high > 40%.

48.4% subjects with low, 26.6/ with mild, 19.6% with moderate, 5.8% with high and 0% with very high GCR were found. Moderate and high GCR was more frequent in men. High prevalence of overweight/ obesity (64.85%) and hypercholesterolemia (59.7%) was observed.

35.4% subjects with arterial hypertension, 4.5% with diabetes and 4.0% with impaired fasting glucose was detected. We demostrated the usefulness of risk factors multivariate analysis, but it should be important to moderate the age effect and it should be valuable to include BMI, waist perimeter and the impaired fasting glucose in the evaluation score.

VARICG-La Plata

Instituciones

Fundación de la Federación Argentina de Cardiología
Fundación Bioquímica Argentina. Programa PROCORDIS
Secretaría de Salud de la Municipalidad de La Plata

Facultades de Ciencias Médicas, de Informática y Humanidades-Departamento de Educación Física de la Universidad Nacional de La Plata
Dirección: Eduardo Valeff, Ricardo López Santi
Coordinación: Claudio Duymovich
Comité de Etica: Rodolfo Castro, José Alberto Mainetti
Comité Científico: Liliana Grinfeld, Eduardo Escudero, Daniel Mazziotta, Ricardo Ronderos, Julio Panza
Secretaría de Bioestadística: María Inés Urrutria, Oscar Pesino
Secretaría de Informática: Lía Molinari, Diego Sergnese, Agustín Palacios, Eliseo Palacios
Integración Institucional: José Luis Mainetti, Martín Castilla, Elisa Aguerre, Emilio Tomadoni
Docencia e Investigación: José Estaban Costa Gil
Departamento de Bioquímica: Rosana Acheme, Sandra Sessini
Coordinación de Investigadores: Fernando Sancholuz, Alejandro Aliatta
Investigadores: Daniel Asad, Claudia Becerra, Eduardo Biassin, Federico Bourdin, Luis Castro, Susana De Lena, Adolfo Drago, Federico Giachello, Carlota Gómez, A. Gómez Monroy, Pablo Guenaga, Ilyas Gulayin, Alejandra Maidana, Norma Mijailovsky, Darío Muñoz, Carlos Orellana, Elisa Riva, Mariel Rodríguez, Raúl Tamis, Juan Tiatto

Bibliografía

1. Honorable Senado de la Nación: Informe sobre Desarrollo Humano 1995-1999.
2. Guzmán L, Cúneo C: Fundamentos de las Recomendaciones FAC '99 en Prevención Cardiovascular. Rev Fed Arg Cardiol 1999; 28: 463-467.
3. Liao Y, Cooper RS y col: Mortality from coronary heart disease among adult US hispanics: Findings from the National Health Interview Survey (1986 to 1994). J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1200.
4. Winkleby M, Kraemer H: Ethnic and socioeconomic differences in cardiovascular disease risk factors. (NANHES III). JAMA 1998; 280: 356-362.
5. Mackenbach J, Cavelaars A, Kunst A: Socioeconomic inequalities in cardiovascular disease mortality. An international study. Eur Heart J 2000; 21: 1141-1151.
6. Trends in Ischemic Heart Disease Deaths-United States, 1990-1994, Reported by Cardiovascular Health Br Div Of Adult and Community Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, CDC. JAMA 1997; 227: 1109.
7. Truett J, Cornfield J, Kannel W: A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. J Chron Dis 1967; 20: 511-524.
8. Amouyel P: The concept of individual cardiovascular risk management. Eur Heart J (Suppl D) 2000; Suppl Vol 2: D2-D3.
9. Task Force Report: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Second Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. Eur Heart J 1998: 1434-1503.
10. Ryden L: The past, the present and the future of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1999; 20: 319-321.
11. Perloff D, Grim C, Flack J y col: Human blood pressure determination by sphygnomanometry. Circulation 1993; 88: 2460-2470.
12. Echeverría RF, Camacho RO, Carbajal HA y col: Prevalencia de hipertensión arterial en La Plata, Argentina. Medicina 1988; 48: 22-28.
13. Nigro D, Vergottini JC, Kuschnir y col: Epidemiología de la hipertensión arterial en la ciudad de Córdoba. Rev Fed Arg Cardiol 1999; 28: 69-75.
14. Pizkorz D, Locatelli H, Gidekei L y col: Factores de riesgo en la ciudad de Rosario. Resultado del Estudio FAROS. Rev Fed Arg Cardiol 1995; 24: 499-508.
15. Luwurx H, Madoery RJ, De Loredo L y col: Prevalencia de hipertensión arterial y factores de riesgo asociados. Estudio Deán Funes (Provincia de Córdoba-Argentina). Rev Fed Arg Cardiol 1999; 28: 93-104.
16. Sereday M, Braguinsky J, Cobeñas C y col: Prevalencia de diabetes, obesidad y factores de riesgo cardiovascular en Venado Tuerto, Argentina. Actas del XI Congreso Argentino de Diabetes. Rev Soc Arg Diabetes 1998; 32: 123.
17. Costa Gil JE, De Marco B, Pérez ND y col: Lípidos séricos y evaluación antropométrica en adultos jóvenes. Acta Bioquim Clin Latinoamericana 1998; 32: 233-245.
18. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-1197.
19. Grupo Encuesta de Diabetes La Plata 81: Prevalencia de diabetes en una población urbana argentina. Rev Soc Arg Diabetes 1984; 18: 20-33.
20. De Loredo L, Gerbaldo A, húquez H y col: Prevalencia de diabetes y tolerancia alterada a la glucosa en una población de Córdoba-Argentina. Estudio Oncativo'98. Actas del XII Congreso Argentino de Diabetes. Rev Soc Arg Diabetes 2000; 34: 82.

La vida es como tocar un solo de violín en público, y aprender el instrumento mientras se lo toca.
SAMUEL BUTLER

Estratificación de riesgo en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. Correlación angiográfica

DIEGO STISMAN*, LILIA LOBO MARQUEZ*, MIRTA SANTANA†,
ARTURO FERNANDEZ MURGA‡, MANUEL ROMERO‡, RAMIRO CASTELLANOS*

En los síndromes coronarios agudos es importante estratificar el riesgo para evaluar la terapéutica en la Unidad Coronaria. En el presente estudio, realizado con 40 pacientes, se evaluó la relación entre la determinación cualitativa de troponina T y el electrocardiograma (ECG) de admisión con la presencia de lesión angiográficamente significativa en el vaso relacionado. Se estratificó el riesgo mediante la combinación de ambos métodos. Se encontró asociación entre troponina T y lesión coronaria (p = 0,006). El infradesnivel de ST y la onda T bimodal se asociaron a lesión coronaria y fueron usados para definir como anormal al ECG. El riesgo de lesión coronaria usando ambos métodos en forma combinada fue del 98,8%, el 90,1%, el 87,3% y el 42% según pertenecieran al grupo: troponina T y ECG positivo, sólo el primero positivo, sólo ECG positivo o ambos negativos. El uso combinado de troponina T y ECG permite estratificar riesgo de lesión angiográficamente significativa en el vaso relacionado.

Rev Fed Arg Cardiol 2003; 32: 368-372

En los síndromes coronarios agudos es importante estratificar el riesgo para evaluar la terapéutica a realizar una vez ingresado el paciente a la Unidad Coronaria. Si bien la mayoría de estos pacientes son candidatos a coronariografía, existe un grupo menor que debe ser evaluado en forma no invasiva, con ecocardiografía de estrés o con radioisótopos. Varias formas de estratificación de riesgo han sido propuestas y están actualmente en práctica en los diversos servicios; varían desde las clasificaciones conocidas, como la de Braunwald[1], hasta los escores de riesgo, como el *score* TIMI 14[2] o el usado en el FRISC II[3].

En nuestro servicio evaluamos dos parámetros fáciles de medir al lado de la cama del paciente y que son parte de la práctica rutinaria: el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en el momento de la admisión del paciente, y la medida cualitativa de la troponina T. Los resultados de ambas prácticas fueron comparados con los hallazgos angiográficos de la coronariografía (CCG), realizada de rutina, para conocer la correlación con presencia de enfermedad coronaria.

Los objetivos de este estudio fueron: 1) evaluar si la determinación cualitativa de troponina T se asocia con riesgo de lesión angiográficamente significativa en el vaso responsable del evento coronario; 2) determinar qué variables ECG se asocian con lesión angiográficamente significativa en el vaso responsable; 3) estratificar el riesgo de lesión angiográficamente significativa en el vaso relacionado con el síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST, mediante el uso combinado de la determinación de troponina T y variables ECG.

MATERIAL Y METODO

Se efectuó un estudio de tipo retrospectivo. La población quedó constituida por pacientes con diagnóstico clínico de síndrome coronario agudo (SCA)

* Unidad Coronaria. Instituto de Cardiología. Tucumán.
† Profesora Titular de la Cátedra de Bioestadística de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán.
‡ Servicio de Cardiología Intervencionista. Instituto de Cardiología. Tucumán.
Dirección postal: Diego Stisman. Av. Mitre 760. 4000 Tucumán. Argentina.
e-mail: arritmiasic@sinectis.com.ar
Recibido: Abril 2003
Aceptado: Mayo 2003

que en sus ECG de ingreso no evidenciaban supradesnivel del segmento ST. Los pacientes ingresaron en el período comprendido entre los años 2001 y 2002.

Se consideraron los siguientes *criterios de inclusión*: 1) pacientes con historia de dolor precordial u otros síntomas sugestivos de SCA; 2) pacientes a los que se les realizó ECG de 12 derivaciones basal al ingreso, determinación cualitativa de troponina T y CCG.

Se consideraron los siguientes *criterios de exclusión*: 1) presencia de supradesnivel del segmento ST; 2) imposibilidad de un adecuado análisis del ECG (bloqueo completo de rama izquierda, ritmo de marcapasos, etc); 3) imposibilidad para realizar determinación de troponina T; 4) pacientes a los que no se realizó CCG.

Se consideraron las siguientes variables:

Troponina T. Su determinación fue realizada en forma cualitativa, mediante el uso del test *TROP T* de Laboratorio Roche. La prueba se llevó a cabo a las 8 y a las 14 horas del inicio del dolor o síntoma sugestivo de isquemia. Una prueba positiva (visualización de dos líneas) indicaba un nivel de troponina T plasmática > 0,1 mg/mL. Si una o ambas determinaciones eran positivas, se consideraba a esta variable como presente.

ECG. Se realizó ECG de 12 derivaciones en reposo, al momento del ingreso del paciente. Se lo consideró inicialmente positivo ante la presencia de: infradesnivel del segmento ST igual o mayor de 1 mm de morfología horizontal o descendente lento medido a 0,08 seg del complejo QRS, por lo menos en dos derivaciones contiguas; a la inversión de la onda T, siendo ésta negativa de mínimamente 2 mm de profundidad o de morfología bimodal (+/-) en cara anterior (signo de Wellens).[4]

Cinecoronariografía. En este método se consideró como criterio de positividad la presencia de estenosis angiográficamente significativas (> 70%) en el vaso relacionado con el SCA.

Análisis estadístico

Se utilizaron curvas ROC y modelos de regresión logística para el análisis de las variables de interés. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

La población en estudio estuvo integrada por 40 pacientes con diagnóstico al ingreso de SCA sin supradesnivel del segmento ST (SCAS/ST). La edad promedio fue de 63 años. El 60% pertenecía al sexo masculino. La incidencia de factores de riesgo cardiovascular fue: hipertensión arterial (HTA) 72%; diabetes (DBT) 32%; dislipemias (DLP) 60%; tabaquismo 25%; ex tabaquistas 30%.

Según la clasificación de Braunwald, el 75% de esta población pertenecía a la clase IIIB1.[1]

En 19 de los 40 pacientes a los que se realizó determinación cualitativa de troponina T, la prueba resultó positiva, representando un 48% de la población. Al realizar CCG, 18 de esos pacientes tuvieron lesiones angiográficamente significativas en el vaso relacionado (95%), existiendo una asociación estadísticamente significativa entre troponina T y CCG, con un valor $p = 0,006$ y manteniendo la significación en el análisis multivariado. Así, al evaluar la bondad de dicha determinación como test de diagnóstico para las lesiones angiográficas, se encontró que posee un poder predictivo positivo (PP+) del 95%, un poder predictivo negativo (PP-) del 57%, una sensibilidad del 60% y una especificidad del 90% (Figura 1).

Al evaluar el ECG de 12 derivaciones realizado en reposo, 5 de ellos eran normales (12,5%), el 30% tenía infradesnivel del segmento ST, el 62% tenía onda T negativa y 5 pacientes (12,5%) onda T de morfología bimodal en cara anterior (signo de Wellens). Un 80% de los pacientes con ECG (+) y un 40% con ECG (-) tuvieron CCG (+); la asociación entre las variables ECG y CCG obtuvo un valor $p = 0,053$ en el análisis univariado pero no tuvo significación estadística en el modelo de regresión logística ($p = 0,3$).

Todos los pacientes que ingresaron con infradesnivel del segmento ST tuvieron CCG (+). En el caso de onda T sin cambios, T (-) y T bimodal, el porcentaje de CCG (+) fue 40%, 66% y 80% respectivamente (Figuras 2 y 3). Todos los casos de onda T bimodal y CCG (+) fueron lesiones en la arteria descendente anterior a nivel proximal.

Se encontró asociación estadística entre la variable infradesnivel del ST y CCG ($p = 0,01$), manteniéndose en el análisis multivariado. La presencia

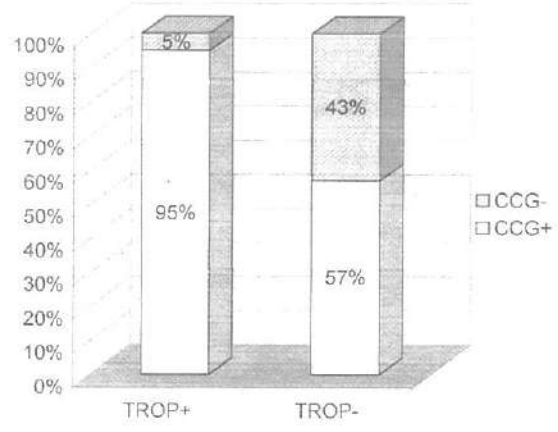


Figura 1. Relación troponina/CCG.

del infradesnivel del ST en relación con CCG (+) tuvo un PP (+) del 100%, PP (-) 64%, sensibilidad 40% y especificidad 100%. Se detectó asociación entre CCG y el combinado de infradesnivel del ST y/u onda T bimodal, pero no se identificó asociación estadísticamente significativa entre CCG y onda T (-).

Así, la presencia del combinado infradesnivel del ST y/u onda T bimodal en relación con CCG (+) tuvo un PP (+) del 94%, PP (-) 61%, sensibilidad 53% y especificidad 90%.

A partir de estos hallazgos se evaluó el valor predictivo del resultado conjunto de dos parámetros para CCG positiva: el primero de ellos fue la determinación cualitativa de troponina T y el segundo el resultado del ECG, considerado positivo ante la presencia de infradesnivel del ST y/u ondas T bimodales en cara anterior. Así quedó constituido un cuadro con cuatro posibilidades (Figura 4).

Primer grupo. Troponina T y ECG positivos: todos los pacientes (10) tuvieron CCG (+).

Segundo grupo. Troponina T positiva con ECG normal: 8 de 9 pacientes pertenecían a la categoría CCG (+).

Tercer grupo. Troponina T negativa con ECG positivo: 6 de 7 pacientes tuvieron CCG (+).

Cuarto grupo. Troponina T y ECG negativos: 6 de 14 pacientes evidenciaron lesiones angiográficamente significativas en el vaso relacionado.

Bajo esa consideración, el modelo de regresión logística mostró que el riesgo de lesión angiográficamente significativa fue 98,8%, 90,1%, 87,3% y 42% para cada uno de estos grupos, respectivamente (Figura 5).

Siguiendo con el análisis, se consideró a la determinación cualitativa de troponina T y/o al ECG anormal (infradesnivel del ST y/o signo de Wellens) como un método único que tendría un PP+ del 92% y un PP- del 43%, con 80% de sensibilidad y especificidad.

DISCUSION

La importancia de estratificar riesgo en los SCA sin elevación del segmento ST radica en que según el riesgo se planteará una estrategia invasiva, diferida o no, o una estrategia conservadora en la que habrá que inducir isquemia para plantear después la estrategia invasiva. Se analizaron las variables ECG de admisión y troponina T y se las comparó con CCG para saber qué correlación existe y si cada una de ellas tiene valor predictivo independiente. Consideramos ECG positivo cuando hay un infradesnivel del segmento ST igual o mayor de 1 mm y/o cuando encontramos la onda T con morfología +/- en cara anterior. El valor de la onda T se presta a discusión porque no es unánimemente aceptado. Recientemente, Jeremberg[5], en un seguimiento a 40 meses, encontró un 16% de mortalidad en pacientes con onda T aislada. Apoyando este criterio se han publicado diferentes estudios[6,7]. También existen otros estudios que no consideran a la onda T como un factor decisivo[8,9].

Se encontró que cuando el ECG fue positivo por onda T negativa aislada existía un 66% de lesiones significativas en la CCG, y cuando la onda T tenía morfología +/- existía un 80% de lesiones significativas. En estos casos la arteria relacionada era la descendente anterior, con una lesión proximal.

El infradesnivel del segmento ST presenta un 100% de lesiones significativas cuando es igual o mayor de 1 mm. Así, estadísticamente, el infradesnivel del segmento ST y/u onda T bimodal fueron significativos, no ocurriendo lo mismo con la inversión aislada de la onda T. Sin embargo, la presencia de un 66% de lesión coronaria encontrada en esta población podría tener trascendencia clíni-

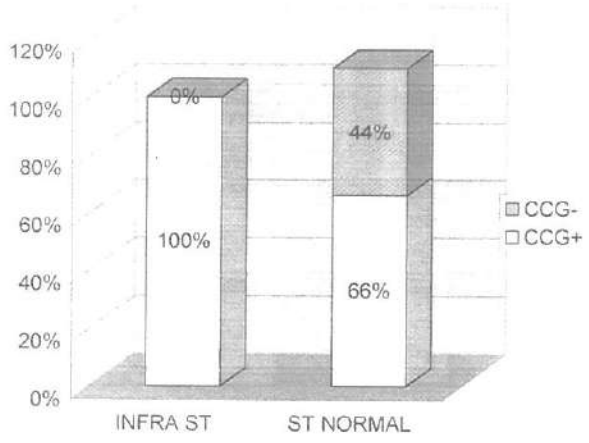


Figura 2. Relación infradesnivel del ST/CCG.

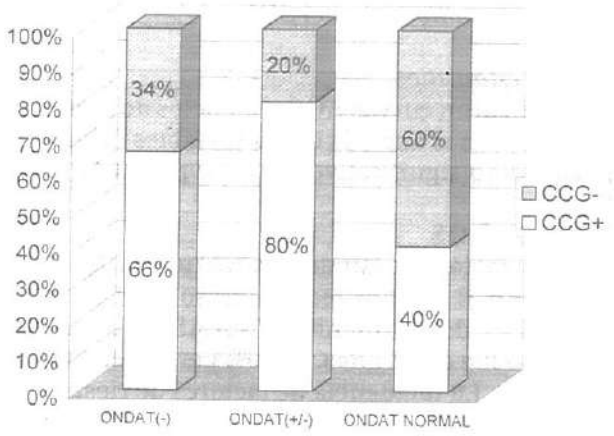


Figura 3. Relación onda T/CCG.

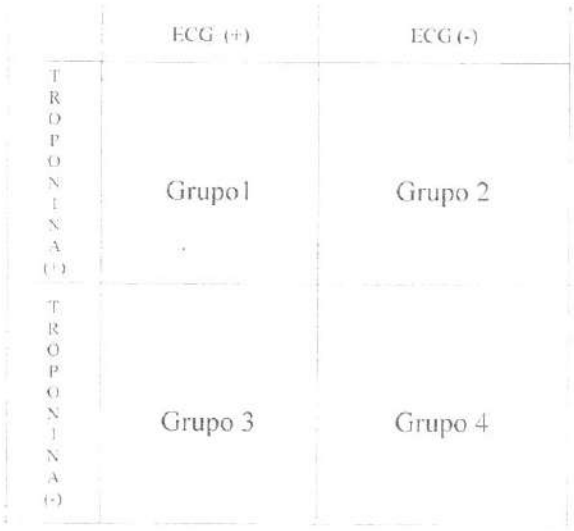


Figura 4. Poblaciones según CCG y troponina T.

ca, siendo un punto de interés que plantea la necesidad de estudios futuros el respecto.

Cuando la troponina T fue positiva encontramos un 95% de lesiones significativas en la CCG. Esa asociación entre troponina T y hallazgos cineangiográficos es muy estrecha, pero no se da lo mismo a la inversa porque puede existir lesión coronaria significativa sin embolización trombótica. Cuando hubo modificaciones, tanto del ECG como elevaciones de troponina T juntas, el porcentaje de lesiones coronarias significativas fue del 100%.

Con respecto a la relación entre el ECG y la determinación de troponina T, si bien existió asociación estadística ($p = 0,02$), cuando el ECG muestra un patrón isquémico, esta isquemia no siempre es producida por placa compleja. Y cuando la troponina es positiva puede ocurrir que el ECG no muestre patrón isquémico, como en el caso de lesiones en la arteria circunfleja o porque la isquemia no tiene significación en ese momento.

De manera que con estos dos métodos evaluados al lado de la cama del paciente se pueden distinguir cuatro poblaciones de pacientes:

–Pacientes de *alto riesgo*: los que tienen *elevación de troponina T y modificaciones del ECG* por infradesnivel del segmento ST o modificaciones de la onda T (bimodal). En este grupo se indicaría CCG previo goteo endovenoso de inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa.

–Pacientes de *riesgo intermedio*: los que *tienen sólo uno de los parámetros positivos (ECG o troponina T).* El grupo que presenta *solamente modificaciones del ECG* no necesitaría inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa; sí, en cambio, CCG; estos pacientes tienen angina inestable de alto riesgo. Los pacientes que presentan *únicamente elevación de la troponina T* padecen daño miocárdico mínimo[10] y necesitan inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa más cinecoronariografía.

–Pacientes de *bajo riesgo*: *no tienen modificaciones del ECG ni de la troponina T.* Necesitan ir a métodos no invasivos con estrés, como el ecocardiograma y radioisótopos (Figura 6).

Limitaciones. La principal limitación de este estudio es el pequeño número de pacientes que integraron la población en estudio. Creemos que estu-

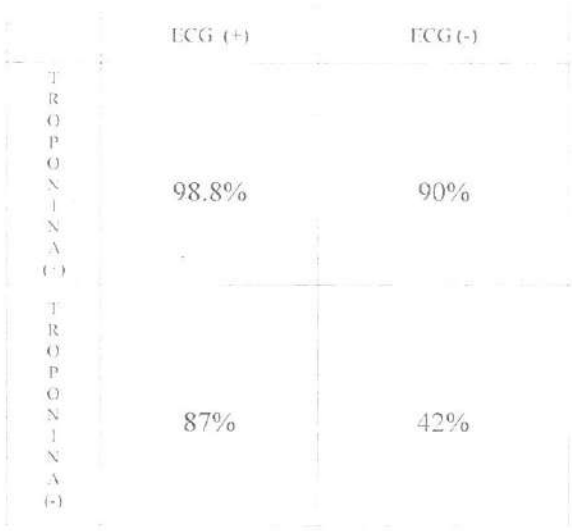


Figura 5. Riesgo de CCG(+) según el uso combinado de troponina T y ECG.

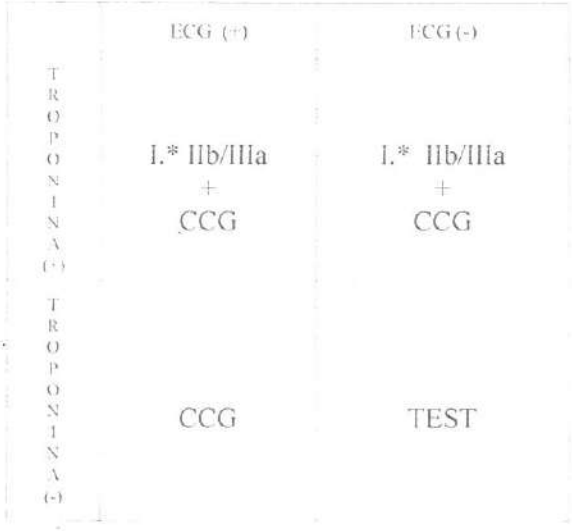


Figura 6. Toma de decisión terapéutica y diagnóstica. * I: inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa.

dios futuros brindarán mayor información sobre estos temas.

CONCLUSION

Mediante dos métodos simples y rutinarios se puede estratificar riesgo al lado del paciente, en Unidad Coronaria, y decidir la conducta terapéutica. Tanto las modificaciones del ECG como las de la troponina T tienen valor predictivo independiente, se correlacionan con los hallazgos angiográficos y adquieren un mayor valor predictivo positivo en conjunto.

SUMMARY

RISK STRATIFICATION IN ACUTE CORONARY SYNDROMES WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION. ANGIOGRAPHIC CORRELATION

Background. Risk stratification in acute coronary syndromes is critical when assessing therapy in the Coronary Unit setting.

Methods and results. This paper studied the association of troponine T qualitative determination and initial electrocardiographic (ECG) findings with the presence of angiographically significant injury in the vessel involved. Likewise, the combination of both methods allowed for risk stratification. Forty patients were studied. A significant association was found when troponine T and coronary injury were considered (p = 0.006). ST segment depressions and T bimodal wave were also associated with coronary injury and were used to define ECG findings as abnormal. The risk of coronary injury was 98.8%, 90.1%, 87.3% and 42%, according to the groups assigned: positive troponine T and positive ECG findings; positive troponine T; positive ECG findings; and negative troponine T and negativa ECG findings.

Conclusions. The combination of troponine T qualitative determination and ECG findings allows for risk stratification of angiographically significant injury of the vessel involved.

Bibliografía

1. Braunwald E: A classification of unstable angina revisited. Circulation 2000; 102: 118-122.
2. Antman E: The TIMI risk score for unstable angina/non ST elevation MI. JAMA 2000; 284: 835-842.
3. FRISC II Study Group: Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentric study. Lancet 1999; 354: 78-715.
4. De Zwaan C: Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. Am Heart J 1982; 103: 730-736.
5. Jerberg T: A combination of troponin T and 12-lead electrocardiography: a valuable tool for early prediction of long-term mortality in patients with chest pain without ST-segment elevation. Am heart J 2002; 144: 804-810.
6. Nyman E y col: Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. J Intern Med 1993; 234: 293-301.
7. Granborg J: Diagnostic and prognostic implications of transient isolated negatives T waves in suspected acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1986; 57: 203-207.
8. Cannon CP y col: The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: result of the TIMI III Registry ECG ancillary study. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 133-140.
9. Holmvang L y col: Admission standard electrocardiogram for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease not eligible for acute revascularization therapy: a TRIM substudy. Am Heart J 1999; 137: 24-33.
10. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee: Myocardial infarction redefined. A consensus document. J Am Coll Cardiol 2000: 959-969.

Todos los lujos tienen su precio, que hay que pagar, y casi todo es un lujo, empezando por estar en el mundo. CESARE PAVESE

Reversión espontánea de la fibrilación auricular aguda

ANA L. TUFARE, JUAN ERRIEST, JORGE A. CAMILLETTI, ARIEL MONTEROS, PABLO PEDRONI, JUAN A. PLASTINO

La variabilidad en la tasa de reversión espontánea de la fibrilación auricular aguda genera discrepancias sobre su manejo farmacológico. El objetivo de este trabajo fue determinar el porcentaje de reversión y tiempo de reversión espontánea de la fibrilación auricular y evaluar la recurrencia al mes y al año. Diecinueve pacientes con fibrilación auricular aguda fueron evaluados con electrocardiograma, laboratorio y ecocardiograma, y fueron tratados con digoxina para control de frecuencia. A las 12 horas del ingreso, los que permanecieron fibrilados recibieron amiodarona endovenosa durante 24 horas y oral por 48 horas. Los pacientes que revirtieron a ritmo sinusal fueron evaluados al mes y al año. Diecisiete (89,5%) de los 19 pacientes revirtieron espontáneamente, con tiempo medio de reversión de 375 minutos. Recibieron digoxina 12 de 17 pacientes. De los 2 pacientes (10,5%) que no revirtieron espontáneamente, uno pasó a ritmo sinusal con amiodarona y otro persistió fibrilado a las 48 horas del tratamiento. Al mes, los 17 pacientes mantuvieron ritmo sinusal. En el seguimiento, uno presentó arritmia. La alta tasa de reversión espontánea en este grupo y la baja recurrencia de la arritmia al año sugieren que el tratamiento farmacológico de la fibrilación auricular aguda no agregaría beneficios significativos.

Rev Fed Arg Cardiol 2003; 32: 373-376

La fibrilación auricular (FA) paroxística es uno de los motivos de consulta más frecuentes que debe enfrentar el cardiólogo clínico. Su prevalencia e incidencia son altas, aumentando con la edad y las enfermedades asociadas.[1-6] La restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal son dos objetivos terapéuticos importantes, debido a que mejoran los síntomas y disminuyen la frecuencia de complicaciones, como insuficiencia cardíaca congestiva y eventos tromboembólicos.[7,8]

Sin embargo, a pesar de la amplia investigación y de las numerosas opciones terapéuticas, el manejo apropiado de la FA paroxística de reciente comienzo no ha sido determinado.[9] El enfoque farmacológico en la fase aguda consiste en disminuir la respuesta ventricular y restaurar el ritmo sinusal.[10]

Residencia Hospitalaria Universitaria del Servicio de Cardiología del Hospital Italiano de La Plata.

Dirección postal: Ana L. Tufare. Hospital Italiano de La Plata. Calle 51 entre 29 y 30. 1900 La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Argentina.

e-mail: cardital@netverk.com.ar

Recibido: Marzo 2003

Aceptado: Abril 2003

Muchas drogas han sido utilizadas con estos dos propósitos: la digoxina, los antagonistas del calcio y los betabloqueantes; todas demostraron ser eficaces para disminuir la respuesta ventricular, pero no resultaron útiles para restaurar el ritmo sinusal.[11-17] Las drogas más prometedoras con este fin serían los antiarrítmicos de clase IC, como la flecainida y la propafenona. La amiodarona es ampliamente usada para revertir la FA; las tasas de conversión a ritmo sinusal varían entre el 55% y el 86%.[8,18-20,23-25]

Sin embargo, muchos pacientes con FA revierten a ritmo sinusal en forma espontánea.[3,21,22,26-28] El mantenimiento a largo plazo del ritmo sinusal luego de la reversión de la FA es difícil, principalmente debido a la alta frecuencia de recurrencia luego de la reversión. Se ha estabelcido que el 50% de las recurrencias al año se producen dentro del primer mes, presentándose la mayor incidencia de episodios en los primeros cinco días.[23,24] Esto se debería a que el remodelado eléctrico de la aurícula se recupera completamente luego de una semana de restaurado el ritmo sinusal.

El propósito de este estudio fue determinar la tasa de reversión y el tiempo medio de reversión espon-

tánea de la FA durante las primeras horas, y la recurrencia de la arritmia durante el primer año de seguimiento.

MATERIAL Y METODO

Se incluyeron 19 pacientes que ingresaron en forma consecutiva al Servicio de Cardiología en el período comprendido entre julio de 2000 y marzo de 2001 con diagnóstico de fibrilación auricular aguda (menos de 48 horas de inicio de los síntomas), con alta respuesta ventricular (frecuencia cardíaca mayor o igual a 100 latidos por minuto). Fueron excluidos los pacientes que presentaban las siguientes características: en tratamiento con drogas antiarrítmicas del grupo I y III; bradiarritmia (enfermedad del nodo sinusal o del nodo auriculoventricular); hipotensión (tensión arterial sistólica menor o igual a 90 mmHg); síndrome isquémico agudo; enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa; insuficiencia hepática; infarto agudo de miocardio de menos de 7 días de evolución; insuficiencia cardíaca congestiva; hipoxia severa (presión parcial de oxígeno menor de 80 mmHg); acidosis severa (pH menor de 7,37); tirotoxicosis; FA de comienzo 24 horas antes o después de una cirugía.

A todos los pacientes se les realizó: interrogatorio tratando de determinar la hora exacta de inicio de los síntomas, examen físico completo, electrocardiograma de 12 derivaciones, exámenes de laboratorio incluyendo enzimas cardíacas y hormonas tiroideas (T3, T4 y TSH), obteniéndose una evaluación ecocardiográfica durante la internación (tamaño de la aurícula izquierda y función del ventrículo izquierdo). Los pacientes fueron monitoreados continuamente (ritmo cardíaco y presión arterial) y tratados con un plan de hidratación parenteral y digoxina en dosis necesarias para mantener la frecuencia cardíaca menor o igual a 130 latidos por minuto. En caso de no revertir a ritmo sinusal al cumplirse 12 horas del ingreso, fueron medicados con amiodarona endovenosa durante 24 horas (dosis carga de 450 mg y 1.350 mg de mantenimiento) continuando luego con amiodarona por vía oral (300 mg/día) hasta completar 48 horas de tratamiento.

Se consideró reversión espontánea al grupo de pacientes que revirtieron dentro de las primeras 12 horas del ingreso.

Los pacientes que revirtieron a ritmo sinusal, tanto en forma espontánea como con amiodarona, fueron citados al mes y durante el primer año, realizándoseles controles clínicos y electrocardiográficos para evaluar la recurrencia de la arritmia.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron tratadas mediante el test t de Student para datos apareados, y las categóricas, mediante el test de chi cuadrado. Un valor $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

TABLA 1

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA

Pacientes (n)	19
Edad (años)	64 ± 11
Frecuencia cardíaca (lat/min)	148 ± 12
Sexo masculino	11 (57,9%)
Cardiopatía isquémica	1 (5,3%)
Hipertensión arterial	11 (57,9%)
Diabetes	4 (21,1%)
Accidente cerebrovascular	0
Antecedentes fibrilación auricular	4 (21,1%)
Laboratorio	
Hematocrito (%)	40,28 ± 3,98
T3 (ng%)	139,1 ± 32,9
T4 (µg%)	6,35 ± 2,42
TSH (nU/mL)	2,31 ± 0,80
Ecocardiograma	
Aurícula izquierda	
Area (cm^2)	18 ± 3,16
% acortamiento	37,3 ± 7,12

Los valores están expresados como media ± 1 desvío estándar.

RESULTADOS

Las características de los 19 pacientes incluidos en el estudio se detallan en la Tabla 1. La población estudiada tenía una edad media de 64 ± 11 años, el 58% era de sexo masculino, el 58% tenía antecedentes de hipertensión arterial, el 22% era diabético y el 22% tenía antecedentes de fibrilación auricular previa. Los datos de laboratorio, como hematocrito y dosaje de hormonas tiroideas, fueron normales. De acuerdo con los datos del ecocardiograma, los pacientes presentaron dimensiones de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo normales, con función sistólica conservada.

De los 19 pacientes, 17 (89,5%) revirtieron en forma espontánea. El tiempo medio de reversión (TMR) fue de 375 ± 197 minutos. Doce (63%) de los 17 pacientes recibieron digoxina, siendo el TMR de 440 ± 190 minutos en comparación con 5 pacientes (37%) que no recibieron digoxina (TMR de 219 ± 110 minutos).

Hubo 2 pacientes (10,5%) que no revirtieron en forma espontánea, recibiendo tratamiento en forma endovenosa con amiodarona (carga y mantenimiento) según el protocolo. Un paciente pasó a ritmo sinusal en un tiempo medio de 1.440 minutos; el otro paciente, luego de 48 horas de tratamiento con amiodarona, persistió con ritmo de fibrilación

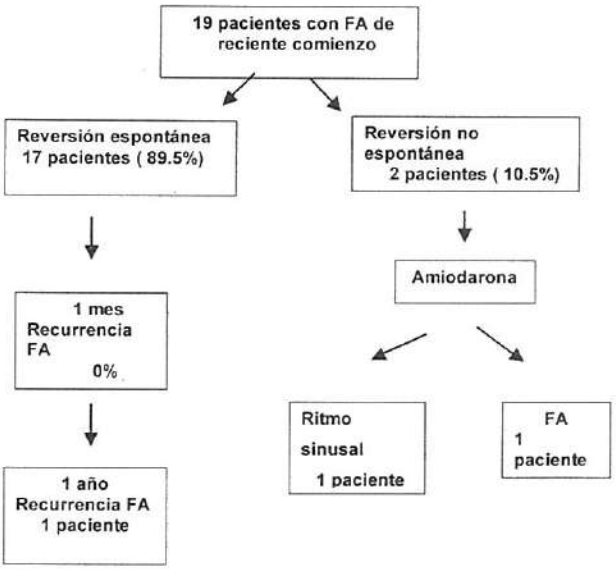


Figura 1. El cuadro muestra el curso evolutivo de los 19 pacientes estudiados.

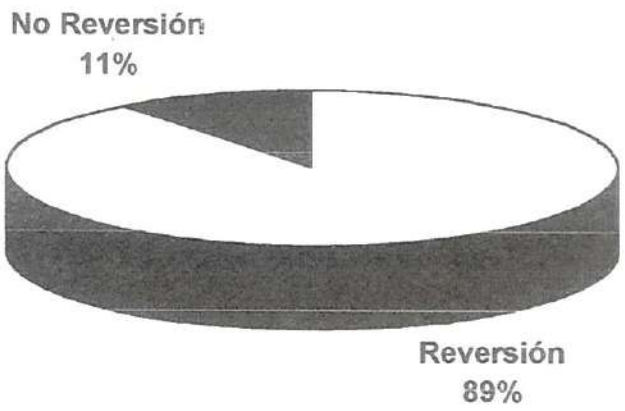


Figura 2. Porcentaje de pacientes que revirtieron antes de las 12 horas y los que no revirtieron en forma espontánea, $p < 0,01$. Se puede apreciar el escaso porcentaje de pacientes que no revirtieron espontáneamente.

auricular (Figura 1).

Todos los pacientes que revirtieron permanecieron libres de arritmia al mes. Sólo uno presentó recurrencia de la arritmia durante el seguimiento, en el octavo mes.

DISCUSION

La fibrilación auricular aguda es una patología frecuente en el consultorio del cardiólogo clínico debido a su alta prevalencia y al aumento de la incidencia con la edad.[1-6] Esto hace que sea importante definir cuáles son las mejores opciones terapéuticas para su manejo.

En la actualidad, la droga más utilizada para la reversión de la fibrilación auricular a ritmo sinusal es la amiodarona. Estudios previos han demostrado que es la droga con mayor tasa de conversión a ritmo sinusal (55%-86%).[9,18-20,23-25] Sin embargo, de acuerdo con los resultados del presente trabajo, un buen control de la frecuencia cardíaca sin necesidad del uso de drogas antiarrítmicas sería suficiente para el tratamiento de pacientes sin cardiopatía estructural en quienes el porcentaje de reversión espontánea es alto.[3,21,22,26-28] Esto permitiría evitar la probable aparición de efectos adversos de la medicación y disminuir los costos en salud, ya que el tratamiento farmacológico no traería aparejado un beneficio importante sobre lo que naturalmente ocurriría en este grupo de pacientes.

En este trabajo se definió como reversión espontánea a la que se producía dentro de las 12 horas del ingreso. Existen evidencias clínica en cuanto a la acción de la digoxina sobre el control de la frecuencia cardíaca, sin efectos sobre la recuperación del ritmo sinusal. Varios estudios prospectivos randomizados han comparado los efectos de digoxina contra placebo en el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular de reciente comienzo, sin objetivar diferencias en cuanto a la tasa de conversión a ritmo sinusal, pero obteniendo en cambio reducciones significativas de la frecuencia cardíaca.[29,30]

En este estudio, observamos la ausencia de recurrencia de la arritmia sin medicación antiarrítmica en el seguimiento al mes (en el cual se han informado las mayores tasas de recurrencia) y la baja tasa de aparición de fibrilación auricular en el seguimiento a un año (un paciente). Esto se podría explicar porque las características de la población (aurícula izquierda de tamaño normal, bajo porcentaje de antecedentes de fibrilación auricular previa, ausencia de hipertensión arterial, hormonas tiroideas dentro de límites normales) permiten inferir que los pacientes pertenecen a un subgrupo seleccionado dentro de la población que padece fibrilación auricular.

En conclusión, la alta frecuencia de reversión espontánea y la baja recurrencia de la arritmia en el seguimiento a un año sugieren que el tratamiento farmacológico de la fibrilación auricular aguda con drogas antiarrítmicas no agregaría beneficios significativos en este grupo seleccionado de pacientes.

SUMMARY

SPONTANEOUS CONVERSION OF ACUTE ATRIAL FIBRILLATION

Although spontaneous conversion of recent onset acute atrial fibrillation is relatively common, it remains unclear which is the optimum treatment and

management of this arrhythmia. We studied 19 consecutive patients with recent onset (48 h) atrial fibrillation who received intravenously digoxin to control heart rate, waiting for spontaneous conversion up to 12 h. Non converters to normal sinus rhythm were then started on amiodarone therapy (1,800 mgr IV/24 h and 300 mgr/day p.o. for 48 h). Converters were evaluated one month after the episode and were followed up for one year. Conversion to normal sinus rhythm occured within 12 h in 17 of 19 patients (89.5%). mean time of spontaneous reversion was 375 min. Twelve of 17 converters (63%) received intravenous digoxin to control heart rate. Of he two patients who did not convert with placebo, one converted after being treated with amiodarone and the other persisted in atrial fibrillation after 48 h. Seveneen patients were in sinus rhythm after one month, and in only one patient the arrhythmia recurred at eight months of follow-up. In conclusion, the spontaneous conversion of recent onset acute atrial fibrillation is high (89.5%) and the rate of recurrence during the first year is very low in specific clinical and echocardiographically defined subgroup. Intravenous pharmacological treatment offers no substantial advantages over placebo with respect to conversion.

Agradecimientos

Agradecemos la eficiente colaboración de la señora Viviana Novas, secretaria del Comité de Investigación Científica del Hospital Italiano de La Plata.

Bibliografía

1. Wolf P, Abbott R, Kannel W: Atrial fibrillation as an independent risk factor to stroke: The Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983-998.
2. Furberg C, Psaty B, Bild D y col: Prevalence of atrial fibrillation by age and gender. Am J Cardiol 1992; 69: 1329-1335.
3. Psaty B, Manolio T, Kuller L: Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation 1997; 96: 2455-2461.
4. Ostranderld J, Brandt R, Epstein F: Electrocardiographic finding among the adult population of a total natural community. Circulation 1965; 31: 888-898.
5. Flegel K, Shipley M: Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. Lancet 1987; 1: 526-529.
6. Furberg C, Psaty B, Manolio A y col: Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 1994; 74: 236-241.
7. Gosselink A: Low dose of amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Br Heart J 1994; 72: 1610-1666.
8. Levy S, Maarek M, Coumel P y col: Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France. Circulation 1999; 99: 3028-3035.
9. González Zuelgaray y col: Arritmias cardíacas (1ª ed). Buenos Aires, Intermédica 1996; pp 101.
10. Van Gelder I, Crijins H, Van Gilst W: Prediction of unevent full cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. Am J Cardiol 1991; 68: 41-46.
11. Elizari M, Chiale P y col: Arritmias cardíacas. Bases celulares y moleculares, diagnóstico y tratamiento (1ª ed). Buenos Aires, Propulsora Literaria 1996; pp 336.
12. Cotter G, Blatt A, Kaluski E y col: Conversion of recent onset paroxysmal atrial fibrillation to normal sinus rhythm: the effect of no treatment and high-doses of amiodarone. Eur Heart J 1999; 20: 1833-1842.
13. Prystowsky E, Benson D, Fuster V: Management of patients with atrial fibrillation. Circulation 1996; 93: 1262-1277.
14. Pritchett E: Management of atrial fibrillation. N Engl J Med 1992; 326: 1264-1271.
15. Hauptman P, Kelly R: Digitalis. Circulation 1999; 99: 1265-1270.
16. The Planning and Steering Committees of the AFFIRM Study for the NHLBI AFFIRM Investigators: Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management. Am J Cardiol 1997; 79: 1198-1202.
17. Vietti-Ramus G, Veglio F, Marchisio U y col: Efficacy and safety of short term intravenous amiodarone in supraventricular tachyarrhythmias. Int J Cardiol 1992; 35: 77.
18. Acute treatment of recent onset, atrial fibrillation- flutter with a tallored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized digoxin controlled study. Eur Heart J 1995; 16: 521-528.
19. Kochiadakis GE: Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. Am J Cardiol 1999; 83: 58-91.
20. Galve R: Intravenous amiodarone in treatment of recent onset of atrial fibrillation J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1079-1082.
21. Noc M, Stajer D, Horvat M: Intravenous amiodarone versus verapamil for acute of paroxysmal atrial fibrillation to sinus rhythm. Am J Cardiol 1990; 65: 679.
22. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE y col: Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study (In process). Chest 2000; 117: 1538.
23. New insights into the pathophysiology and treatment of atrial fibrillation. Circulation 1998; 83 (21).
24. Prat. Impact of managed care on the treatment of atrial fibrillation. CRAIG M. Am J Cardiol 1998; 81: SA 30C-34C.
25. Intravenous amiodarone in treatment of recent atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1079-1082.
26. Page R, Wharton J, Prytowsky E: Effects of continuous vagal enhancement of concealed conduction and refractoriness within the atrioventricular node. Am J Cardiol 1996; 77: 206-215.
27. Langendorf R, Pick A, Katz L: Ventricular response in atrial fibrillation: role of concealed conduction in the AV junction. Circulation 1965; 32: 69-75.
28. Page R, Tang A, Prystowsky E: Effect of continuous enhanced vagal tone on atrioventricular nodal and sinoatrial nodal function in humans. Circ Res 1991; 68: 1614-1620.
29. Falk R, Knowlton A, Bernard NE: Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. A randomized, double-blinded trial. Ann Intern Med 1998; 106: 503-506.
30. Hornestan B, Hald P, Boman K y col: Intravenous digoxin in atrial fibrillation results of a randomized placebo controlled multicenter trial. Trial Group. Eur Heart J 1997; 18: 649-654.

REVISION

Precondicionamiento cardíaco: protección miocárdica endógena contra el infarto, las arritmias y la disfunción contráctil postisquémica. Primera parte. Precondicionamiento isquémico clásico

HECTOR F. DEL VALLE*, JORGE A. NEGRONI†, ELENA C. LASCANO‡

El fenómeno de precondicionamiento isquémico fue formalmente descripto hace 16 años. La posibilidad de que este particular fenómeno de cardioprotección endógena pudiera ser inducido en el miocardio humano generó un considerable y entusiasta campo de investigación, situación que determinó un más acabado y detallado entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el daño por isquemia y reperfusión, al tiempo que proveyó resultados compatibles con la creencia de que el progreso de la necrosis miocárdica podía ser modificado invocando el desarrollo de esta particular cardioadaptación intrínseca al miocardiocito. La atención de diferentes grupos de investigación hizo posible un considerable progreso en la identificación de los gatilladores celulares y de los mecanismos de transducción que participan del proceso del precondicionamiento isquémico. La extrapolación clínica del fenómeno será posible cuando se desarrollen nuevas generaciones de fármacos capaces de mimetizar los efectos beneficiosos de las isquemias subletales del precondicionamiento. En consideración al enorme interés que ha despertado el precondicionamiento cardíaco es que hemos creído acertado realizar una evaluación racional de la información más relevante disponible hasta el momento, con el fin de facilitar el conocimiento y la comprensión de este particular fenómeno de cardioprotección.

Rev Fed Arg Cardiol 2003; 32: 377-399

En las últimas décadas se realizaron numerosos intentos para diseñar terapias que fueran capaces de limitar el daño y la muerte del miocardio ante un episodio isquémico súbito (infarto agudo de miocardio). Sin embargo, y a pesar de los excelentes resultados obtenidos con la implementación de trombolíticos y la intervención por angioplastia (cuya utilidad disminuye conforme al retardo en su aplicación), el resto de los tratamientos ensayados con antagonistas cálcicos, nitratos, antioxidantes y betabloqueantes (con la aparente excepción de estos últimos) arrojaron resultados poco alentadores. En consecuencia, muchos investigadores continuaron y continúan buscando nuevos y eficaces tratamientos para proteger al miocardio. El descubrimiento del fenómeno de precondicionamiento o preacondicionamiento isquémico focalizó la atención respecto de la habilidad innata del miocardio para protegerse a sí mismo y de la posibilidad de inducir farmacológicamente este particular tipo de cardioprotección en el corazón humano, lo cual, lógicamente, generó un campo de investigación intensivo y entusiasta.

Se han realizado considerables avances respecto de la identificación de los gatilladores o iniciadores y de los mediadores y efectores de los procesos celulares involucrados en el mecanismo del precondicionamiento cardíaco, pero aún es necesario co-

Departamento de Fisiología, Farmacología y Bioquímica. Universidad Favaloro. Buenos Aires. Argentina.

* Médico. Investigador Asistente y Jefe de Trabajos Prácticos del Depto. de Fisiología, Farmacología y Bioquímica de la Universidad Favaloro. Secretario del Comité de Ciencias Básicas de la Federación Argentina de Cardiología. *Reviewer* invitado de las revistas *Heart*, *Cardiovascular Research* y *Acta Pharmacologica Sinica*.

† Licenciado en Biología. Investigador Independiente y Profesor Asociado del Depto. de Fisiología, Farmacología y Bioquímica de la Universidad Favaloro.

‡ Licenciada en Biología. Investigadora Independiente y Profesora Titular del Depto. de Fisiología, Farmacología y Bioquímica de la Universidad Favaloro. Secretaria de la Sección Latinoamericana de la *International Society for Heart Research*.

Dirección postal: Héctor F. del Valle. Solís 453, piso 8, of. 805. 1078 Buenos Aires. Argentina.

nocer mayores detalles respecto de los eventos citoprotectores antes de desarrollar el o los fármacos capaces de imitar la cardioprotección ofrecida por este fenómeno. Esto redundará, sin lugar a dudas, en un considerable avance y beneficio en el manejo y tratamiento de los pacientes con angina inestable con riesgo elevado para la intervención angioplástica o *bypass* quirúrgico, y en la preservación del corazón destinado al trasplante.

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo destacar los principales avances en el conocimiento de los mecanismos celulares involucrados en el desarrollo del precondicionamiento isquémico, la más potente forma de cardioprotección descripta hasta el momento.

EL DESCUBRIMIENTO DEL PRECONDICIONAMIENTO ISQUEMICO

En 1986, Reimer[1] estudió la contribución de la depleción de ATP en la génesis del daño miocárdico en un modelo experimental que implicaba la producción de una serie de breves episodios isquémicos porque suponía que con la realización de sucesivas isquemias observaría una disminución progresiva en el contenido de ATP. Contrariamente a lo hipotetizado, Reimer se encontró con el sorprendente resultado de que, si bien existía una disminución inicial del contenido de ATP durante el primer episodio isquémico, los restantes episodios no implicaban variación significativa en los niveles de ATP y que, por otra parte, en algunos de sus animales no se observaba infarto. Estos hallazgos experimentales desafiaron el concepto de que sucesivos episodios de isquemia conducían al infarto como consecuencia de un "daño acumulativo"[2]. Posteriormente Murry[3], basándose en los resultados de Reimer, postuló que el mantenimiento de ATP en los experimentos anteriores podría deberse a que el miocito necesitaba menos energía como consecuencia del desarrollo de una rápida adaptación a la isquemia y comprobó esta hipótesis realizando una serie de 4 períodos de 5 minutos de isquemia y 5 minutos de reperfusión momentos previos al sometimiento del miocardio a una isquemia prolongada de 40 minutos de duración. Murry observó que estos breves períodos de isquemia y reperfusión protegían del daño isquémico reduciendo en un 30% el tamaño del infarto; así nació el concepto de precondicionamiento o preacondicionamiento isquémico[3].

Luego de esta primera descripción y definición, el fenómeno de precondicionamiento cardíaco fue observado en varios laboratorios y en una amplia variedad de modelos experimentales (corazón aislado[4,5], animales anestesiados a tórax abierto[6,7] y cerrado[8,9], animales concientes[10,11] y cultivos de miocitos[12,13]) y en especies muy diferentes tales como el perro, la rata, el conejo, el ratón[14], el cerdo, el cobayo[15], la oveja[11,16,17] y humanos[13,18]. Asimismo, el concepto de precondicionamiento se extendió a: 1) otras consecuencias adversas de la isquemia diferentes del infarto, tales como las arritmias[14,19], la apoptosis[20,21], la disfunción endotelial[22,23] y la disfunción contráctil postisquémica (atontamiento)[10,11,16,17]; 2) otros estímulos protectores diferentes de la isquemia, como por ejemplo la hipoxia[24,25], el marcapaseo cardíaco acelerado[26,27], el estiramiento (*stretching*) celular[28,29] y varios agentes farmacológicos[30-33].

Originalmente descripto como una forma "inmediata" de adaptación a la isquemia, posteriormente se descubrió que el precondicionamiento respondía a las características de un fenómeno bifásico, con una primera fase (precondicionamiento clásico, temprano o primera ventana de protección) (Figura 1A) que se desarrolla pocos minutos después de los breves estímulos isquémicos y desaparece dentro de las 2 a 3 primeras horas[34,35] y una segunda fase[36] (precondicionamiento tardío o segunda ventana de protección) (Figura 1B) que comienza a desarrollarse dentro de las 12 a 24 horas siguientes al estímulo y que puede durar hasta 3 o 4 días[36,37].

PRECONDICIONAMIENTO ISQUEMICO CLASICO

Desde que fuera descripto por primera vez hace ya 16 años, el precondicionamiento isquémico clásico o temprano ha sido intensamente estudiado para determinar las condiciones necesarias para su desarrollo y se sabe que:

1. En cuanto a la protección que brinda: a) siempre protege contra el infarto; b) existe controversia respecto de sus propiedades para proteger contra las arritmias y el atontamiento; c) es probable que la protección se extienda a otras consecuencias adversas tales como la inducción de apoptosis, la disfunción endotelial y la agregación plaquetaria; d) finalmente, el desarrollo de la protección no guarda relación alguna con la presencia y la extensión del flujo colateral.

2. En lo que respecta a los límites temporales del fenómeno: a) se debe sobrepasar un umbral para que se desarrolle la protección; b) sus efectos son efímeros y no se extienden más allá de las 2 o 3 horas.

3. En cuanto a su particular biología: a) se desarrolla en todas las especies animales en las que ha sido estudiado; b) existen metabolitos gatilladores, mediadores y efectores finales responsables de su desarrollo; c) es controvertida su existencia en miocardios patológicos (diabetes, hipertrofia); d) existen evidencias contradictorias respecto de la

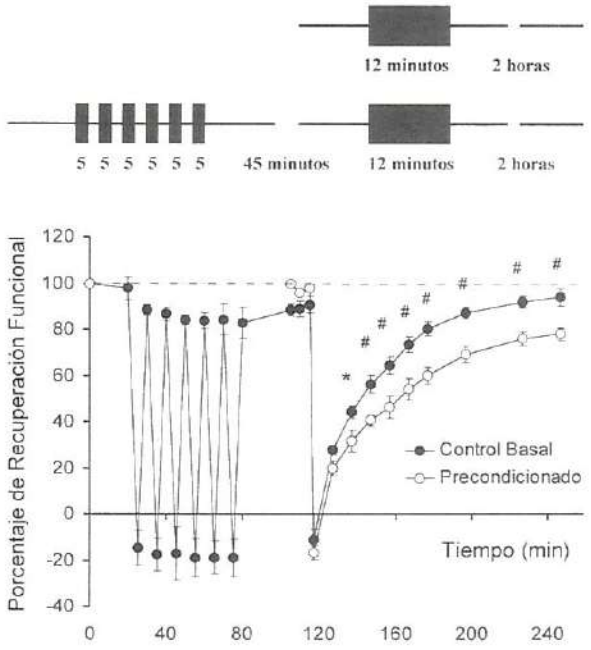


Figura 1A. Recuperación de la disfunción mecánica postisquémica (atontamiento) en animales control y con precondicionamiento isquémico temprano. La realización de 6 breves períodos de isquemia/reperfusión 45 minutos antes de la isquemia prolongada de 12 minutos acelera la recuperación de la función contráctil regional (medida como porcentaje de recuperación de la fracción de espesamiento parietal expresado en % con respecto al valor basal considerado como el 100%. Consultar citas 16, 17, 239 y 241) en ovejas normales concientes. Test de t: * $p < 0,05$ y # $p < 0,01$ *vs* el grupo control.

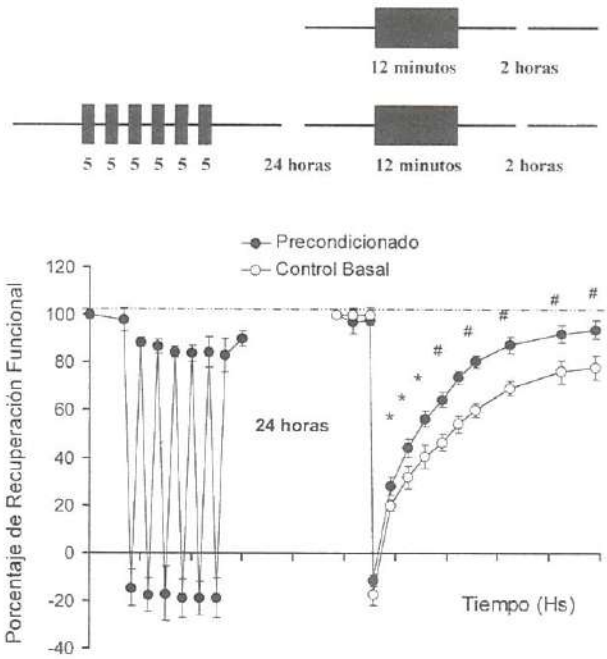


Figura 1B. Recuperación de la disfunción mecánica postisquémica (atontamiento) en animales control y con precondicionamiento isquémico temprano. La realización de 6 breves períodos de isquemia/reperfusión 24 horas antes de la isquemia prolongada de 12 minutos acelera la recuperación de la función contráctil regional (medida como porcentaje de recuperación de la fracción de espesamiento parietal expresado en % con respecto al valor basal considerado como el 100%. Consultar citas 16, 17, 239 y 241) en ovejas normales conscientes. Test de t: *$p < 0,05$ y # $p < 0,01$ *vs* el grupo control.

existencia de precondicionamiento isquémico clásico en el miocardio humano.

1. Protección por precondicionamiento isquémico clásico

Aunque clásicamente el precondicionamiento fue estudiado en el contexto de la necrosis miocárdica (infarto), la isquemia y la reperfusión pueden ocasionar otras situaciones indeseables tales como la depresión de la función contráctil y la precipitación de episodios arrítmicos. Luego de la primera descripción de la protección contra el infarto[3,35-37] muchos autores encontraron que el precondicionamiento parecía proteger, en algunos modelos, contra el atontamiento[10,11,16,17] y las arritmias[14,19]. Esto resultó de interés clínico por cuanto las arritmias son la principal causa de mortalidad temprana en pacientes que sufren de infarto agudo[38] y porque la función contráctil residual es determinante del pronóstico a corto y mediano plazo de quienes logran sobrevivir[39].

Debemos destacar que la protección contra el infarto ha sido constatada en todas las especies estudiadas hasta el momento y constituye el *end-point* de la protección por precondicionamiento. Los primeros trabajos en perros demostraron que el infarto disminuía con isquemias de 40 y 60 minutos pero no protegía cuando el tiempo se extendía a 90 minutos[3,40]. En estos experimentos aparecía evidencia de necrosis a los 20 minutos de isquemia en los corazones normales en tanto que en el miocardio de los animales protegidos la necrosis se observaba recién a los 40 minutos de isquemia; parece que el precondicionamiento ofrece un tiempo extra de 20 minutos. Posteriormente Lawson y Downey encontraron una relación similar en conejos[41]. De esta observación se desprende un concepto fundamental: *el precondicionamiento protege contra el infarto "retardando" pero no "evitando" la muerte celular.*

Respecto de la protección contra la disfunción contráctil postisquémica es interesante destacar que dos años antes del descubrimiento del precondicionamiento Neely y Grotyohann comprobaron, en ratas, que la función contráctil mejoraba luego de una isquemia si previamente se realizaba un período de hipoxia de 10 a 15 minutos.[42] Asimakis[43] fue el primero en comprobar que, además de proteger contra el infarto, el precondicionamiento mejoraba

la función contráctil postisquémica luego de someter al corazón a una isquemia global de 40 minutos. Estudios posteriores (Cohen[44], Gelpi[45] y Mosca[45bis]) coincidieron en que el precondicionamiento en corazones aislados mejoraba algunos índices mecánicos, como la presión ventricular desarrollada y el producto presión/frecuencia, aunque otros autores no encontraron resultados similares[46,47] en el mismo modelo experimental. En contraste con estos resultados obtenidos en corazones aislados, existe consenso generalizado acerca de que *in vivo* no existe protección contra el atontamiento tal y como fuera demostrado en cerdos[48,49] y perros anestesiados[50,51] y en conejos concientes[52]. Estas diferencias en los resultados pueden deberse al método experimental, a la especie utilizada o al tiempo utilizado en la isquemia test. Este último punto parece ser de fundamental importancia por cuanto, en general, los estudios de preacondicionamiento han utilizado isquemias con duración superior a los 30 minutos, con lo cual existen áreas de necrosis con áreas de tejido viable y, por lo tanto, es posible postular que cuanto más extensa sea el área infartada menor será la posibilidad de recuperación funcional. Esto ha sido demostrado[47,53] y, en consecuencia, muchos autores consideran que *la recuperación contráctil luego del precondicionamiento es un efecto secundario propio de la capacidad del fenómeno de retardar la muerte celular.* Nuestra experiencia en ovinos concientes contrasta con esta apreciación[17,54] y sugiere que *el precondicionamiento sí protege contra el atontamiento, y que ello es un efecto neto y primario del fenómeno y no una consecuencia secundaria a la disminución del infarto* porque utilizamos una isquemia totalmente reversible de 12 minutos de duración (Figura 1A). Creemos que las discrepancias mencionadas se deben a la utilización de tiempos de isquemia prolongados no compatibles con el estudio del atontamiento. El atontamiento debe ser estudiado pura y exclusivamente bajo condiciones de total reversibilidad[55] y la mayor parte de los estudios de precondicionamiento contra el atontamiento han utilizado períodos que generan necrosis.

El análisis de los efectos del precondicionamiento sobre las arritmias inducidas por la isquemia y la reperfusión es tanto o más controvertido que la protección contra el atontamiento. Shiki y Hearse[19] fueron los primeros en estudiar la capacidad antiarrítmica del precondicionamiento y determinaron la existencia del mismo en el corazón de rata, aun cuando los períodos utilizados resultaban arritmogénicos en sí mismos. Posteriormente, otros autores[56-58] coincidieron con estos resultados, por lo cual existe evidencia abrumadora respecto de que el precondicionamiento, en la rata, reduce la incidencia de extrasístole, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. En perros los hallazgos son contradictorios; mientras que Vegh[56] encontró una baja incidencia de taquicardia ventricular y fibrilación ventricular durante la isquemia y la reperfusión, Pryzklenk y Kloner[59] observaron que no variaba la incidencia de fibrilación ventricular ni la distribución temporal o el número de extrasístoles durante la reperfusión. En el corazón aislado de ratones[60], conejos[61] y cobayos[62] así como en ovinos concientes[16,62] (Tabla 1) hay desarrollo de protección antiarrítmica. Con los cerdos ocurre algo particularmente interesante; si bien algunos autores han señalado que existe cardioprotección contra las arritmias[63,64], la mayor parte de los estudios coinciden en señalar que el precondicionamiento no sólo no protege sino que resulta incluso proarrítmico (aumenta la incidencia de arritmias, acelera el inicio de la fibrilación y disminuye el umbral fibrilatorio durante la isquemia prolongada)[65,66]. Un aspecto a destacar es que el efecto antiarrítmico del fenómeno no parece estar ligado a la capacidad de retardar la muerte celular, por cuanto el precondicionamiento no altera la relación entre la severidad de la arritmia y la duración de la isquemia precedente[41,67]. Esto significa que *el precondicionamiento realmente disminuye la incidencia y severidad del episodio arrítmico pero no retrasa su producción.*

TABLA 1

CARDIOPROTECCION POR PRECONDICIONAMIENTO ISQUEMICO CLASICO CONTRA LAS ARRITMIAS DESENCADENADAS POR REPERFUSION EN OVINOS CONCIENTES

Grupo	*Tipos de arritmias*				
	Extrasístoles	*Salvas*	*Taquicardia ventricular*	*Fibrilación ventricular*	*ISA*
Control	7/16	7/16	7/16	5/16	4,9 ± 1,7
Precondicionado	2/13	2/13	0/13	0/13	1,2 ± 0,9*

Test de t: * $p < 0,01$ *vs* grupo control. ISA: índice de severidad de arritmias (calculado de acuerdo con las publicaciones previas de Bernauer: Eur J Pharmacol 1997; 326: 147-156). Los resultados están expresados como media ± error estándar; n/n establece el número de animales con arritmias sobre el número total de animales en cada grupo.

Históricamente, todos los trabajos de investigación se abocaron a dilucidar los mecanismos por los cuales existía una protección endógena contra el infarto, las arritmias y el atontamiento. Sin embargo Gottlieb[64] (1996) y Hata[69] (1998) describieron las propiedades antiapoptótica y antiagregante plaquetaria del precondicionamiento que se suman así a una característica no demasiado explorada como lo es la capacidad de preservación de la función del endotelio vascular, descripta por primera vez por DeFily[70], en 1993. Respecto de la protección contra la apoptosis (muerte celular determinada genéticamente) debemos decir que esta particular propiedad del precondicionamiento ha sido descripta únicamente en conejos[68] y en ratas[71], y poco se sabe de los mecanismos involucrados (los canales de potasio dependientes de ATP y la subfracción epsilon de la proteinkinasa C podrían estar involucrados)[72] y del desarrollo de la protección en otras especies animales. El hallazgo más reciente, y menos explorado, es la capacidad de inhibir la agregación plaquetaria producto de la lesión vascular que produce la isquemia, efecto que se ha descripto en perros anestesiados y a tórax abierto.[69] Los mecanismos antiagregantes no están del todo comprendidos, pero la inhibición del estrés oxidativo[73] y el metabolismo asociado al óxido nítrico[74] podrían participar de esta particular protección conferida por el precondicionamiento clásico. Respecto de la preservación de la función endotelial, la capacidad del precondicionamiento de ejercer tal efecto es controvertida. Si bien las primeras observaciones de DeFily y Chilian[70] a través de la visualización directa de las arteriolas epicárdicas por microscopia intravital demostraron que el precondicionamiento preservaba la función vasodilatadora en perros, más tarde Bauer[75] no observó lo mismo. Sin embargo, los últimos estudios en perros[76], ratas[77] y humanos[78] parecen coincidir en favor de la acción protectora del precondicionamiento sobre el endotelio.

2. Límites temporales del precondicionamiento isquémico clásico

En su primer trabajo Murry[3] utilizó 4 ciclos de 5 minutos de isquemia para precondicionar el corazón canino y posteriormente Li7[9] encontró que un ciclo de 5 minutos de isquemia es tanto o más efectivo que uno de 6 o 12. Lo mismo ocurre en los conejos: un episodio de 5 minutos confiere igual grado de protección que varios de ellos.[34] Lo contrario parece ocurrir con las ratas: un único episodio de 5 minutos es insuficiente siendo necesaria la realización de 2 a 4 ciclos para proteger al miocardio contra el infarto.[80] Sin embargo, otros autores encontraron que un ciclo de 5 minutos es suficiente en la rata.[81] Es probable que las diferencias se deban a las características particulares del modelo experimental utilizado. Estudios realizados en corazones de conejo[82] y en miocardio porcino[83] y humano[84] demostraron que es necesario realizar ciclos de más de 1 a 2 minutos de duración para obtener protección. Como primera conclusión respecto de las características temporales del fenómeno podemos decir que *existe un umbral mínimo necesario.* Nuestro grupo realizó estudios en ovinos y encontró que 4 episodios de 5 minutos de isquemia resultaban insuficientes para precondicionar (en contraposición a lo que ocurre en perros[3]) en tanto que 6 ciclos de 5 minutos conferían protección contra el atontamiento y las arritmias[16,54,62] (Figura 2 y Tabla

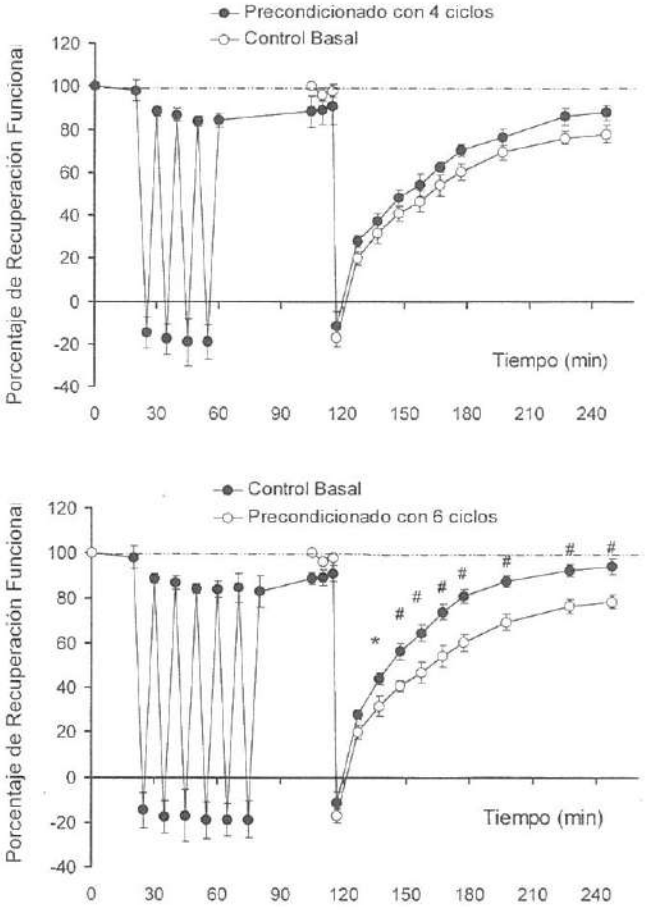


Figura 2. Recuperación de la función mecánica regional en ovejas concientes sometidas a dos protocolos de precondicionamiento isquémico clásico. Obsérvese que mientras un esquema de precondicionamiento de 4 períodos de isquemia-reperfusión (panel superior) es insuficiencia para proteger contra la disfunción contráctil postisquémica (atontamiento), la realización de 6 períodos de isquemia-reperfusión (panel inferior) sí desarrolla la cardioprotección. La recuperación de la función contráctil regional fue medida como porcentaje de recuperación de la fracción de espesamiento parietal expresado en % con respecto al valor basal considerado como el 100%. (Consultar citas 16, 17, 259 y 241). Test de t: * $p < 0,05$ y # $p < 0,01$ *vs* el grupo control.

1). Tres ciclos de 3 minutos de isquemia son suficientes en la rata pero no son efectivos en el conejo.[41] Una segunda conclusión acerca de los límites temporales del precondicionamiento es que *el umbral es característico de cada especie.* Respecto de la importancia de las reperfusiones intermitentes[85] debemos considerar que cuando son de al menos 1 minuto de duración existe protección, en tanto que cuando la duración es de 30 segundos, el precondicionamiento no se desarrolla[85,86]. Así, el tercer concepto a destacar es que *además del número de ciclos y la duración de las isquemias, la duración de las reperfusiones intermitentes es importante.* Un aspecto temporal fundamental, que fue estudiado con mucho detenimiento en los primeros trabajos, es el referente a la duración de la protección. En su primer trabajo, Murry[3] realizó la isquemia test sólo 5 minutos después de los ciclos de precondicionamiento, y posteriormente determinó que la protección desaparece cuando la intermitencia entre el último ciclo isquémico y la isquemia prolongada se extiende más allá de las 2 horas.[35] Por su parte Nao encontró que en el perro la protección está presente a los 60 minutos pero desaparece a los 90.[40] En los corazones aislados de conejos ocurre algo similar: la protección está presente a los 30 minutos del último ciclo, se atenúa a la hora y desaparece claramente a las 2 horas.[34,87] Sin embargo en conejos concientes la protección podría extenderse entre las 2 y las 4 horas. En las ratas[89] y en cerdos[90] y conejos[82] anestesiados, la protección no se extiende más allá de los 60 minutos. Nuestra experiencia en ovinos demuestra que la protección está presente al menos durante las primeras 2 horas posteriores a la última isquemia precondicionante.[16,17,54,62] La cuarta conclusión es que *el precondicionamiento isquémico clásico o temprano es un fenómeno transitorio que desaparece rápidamente durante la reperfusión.* Este aspecto es el que ha despertado algunas dudas respecto de la utilidad terapéutica del fenómeno. Sin embargo algunos estudios han demostrado que es posible restablecer la protección de manera inmediata a su desaparición.[91] Esta propiedad parece ser especie dependiente, por cuanto es posible recuperar la protección con nuevos ciclos de isquemia-reperfusión en conejos[92] y perros[93] pero no en cerdos[90].

La forma en que el miocardio "*recuerda*" que ha sido precondicionado antes de la isquemia prolongada y la naturaleza y localización de esta "*memoria*" es uno de los misterios no resueltos del precondicionamiento isquémico.

3. Biología del precondicionamiento isquémico clásico

La bien documentada habilidad del precondicionamiento clásico para limitar el tamaño del infarto, el grado de atontamiento y la producción de arritmias severas genera una pregunta obvia: ¿cómo es que un episodio de isquemia breve y reversible genera una serie de eventos celulares que hace al cardiomiocito más resistente a un subsecuente y más prolongado episodio isquémico?

Una amplia variedad de estudios han evaluado y descartado la posibilidad de que el precondicionamiento fuese una simple protección resultante del mantenimiento del balance entre la oferta y la demanda de oxígeno durante el episodio isquémico prolongado. El precondicionamiento isquémico no depende ni del flujo colateral ni del grado de extensión del mismo.[3,94]

Más bien, los estudios sobre precondicionamiento sugieren que en su desarrollo están involucrados fenómenos de unión ligando-receptor. En términos simples, la isquemia precondicionante genera la liberación de una sustancia (*gatillador*) que actúa sobre un receptor, el que a su vez desencadena una serie de eventos intracelulares (*mediadores*) que finalmente generan la síntesis o translocación de una proteína responsable de la protección (*efector final*) (Figura 3). Sin embargo, la identificación definitiva del receptor, del efector final y en particular de las vías intermediarias demostró no ser demasiado sencilla, aunque como veremos se han realizado considerables avances al respecto.

A. Generación del mensaje intracelular 1: gatilladores de la protección por precondicionamiento isquémico clásico

Los gatilladores o *triggers* del precondicionamiento isquémico clásico pueden agruparse en dos grandes divisiones: a) endógenos (sustancias liberadas como consecuencia de la isquemia y reperfusión cardíaca); b) exógenos. Los primeros pueden ser subdivididos en *triggers* dependientes o independientes de receptores (Tabla 2). Los gatilladores exógenos no serán tratados en este apartado por cuanto implican el concepto de precondicionamiento farmacológico.

–A1. Gatilladores dependientes de la interacción ligando-receptor

Adenosina

Es sabido desde hace mucho tiempo que la isquemia genera la liberación de adenosina y que ésta protege contra la isquemia.[95,96] En 1991 el grupo de Downey describió por primera vez en conejos que la liberación de adenosina durante los episodios de isquemia-reperfusión y la estimulación de los receptores adenosínicos del miocardiocito podían gatillar el precondicionamiento contra el infarto.[97] Posteriormente, otros estudios aportaron evidencia

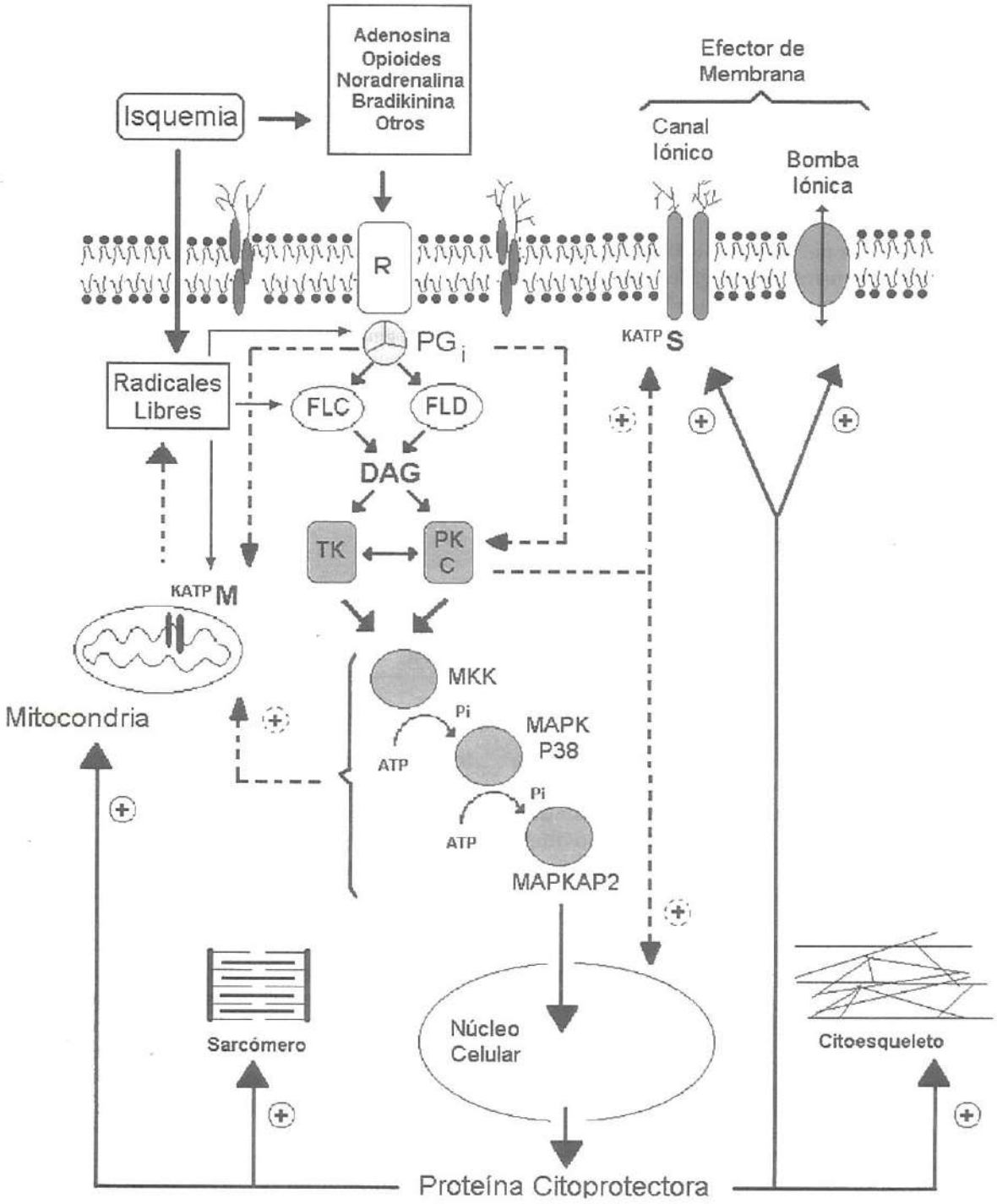


Figura 3. Mecanismos biomoleculares involucrados en el desarrollo de cardioprotección por precondicionamiento isquémico clásico o temprano. La isquemia desencadena la liberación de diferentes gatilladores (adenosina, opioides, bradikinina, noradrenalina, etc.) que actúan sobre receptores de membrana o sistemas acoplados (radicales libres) a los mismo (Pgi, fosfolipasas). La activación de estos sistemas acoplados o *intermediarios* determinan la posterior participación en paralelo o en cascada de la tirosina kinasa y la proteína kinasa C que, a su vez, activan un sistema de proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPK). El complejo MAPKAP2 se transloca al núcleo celular para activar genes específicos que derivan en la síntesis de la proteína citoprotectora, la cual podría ser el *efector final* o actuar sobre *efectores* de membrana (canales de potasio dependientes de ATP) o intracelulares (canales de potasio dependientes de ATP mitocondriales, el sarcómero o el citoesqueleto) para desencadenar la cardioprotección contra el daño isquémico. Las flechas negras gruesas de la figura indican la sucesión de los procesos más conocidos y aceptados en varios modelos animales respecto de las vías del precondicionamiento, en tanto que las flechas de línea entrecortada señalan mecanismos probables aunque no por completo determinados en todos los modelos experimentales. Las flechas negras finas hacen referencia a mecanismos particulares desencadenados por los radicales libres (sujetos a comprobación definitiva). Para más detalles consulta la presente revisión bibliográfica.

directa respecto de la participación de esta sustancia en el precondicionamiento:

a) La inhibición de los receptores A1 y A3 de adenosina elimina la protección contra el infarto en los conejos.[97-99] Los receptores A2 parecen no participar del precondicionamiento.[100]

b) El pretratamiento con agonistas de los receptores A1 mimetiza la reducción del infarto obtenida con el precondicionamiento.[98,101]

c) La protección por precondicionamiento puede ser obtenida con inhibidores del transporte de nucleósidos (dilazep y draflazine)[102] y por acadesine[103], un regulador de la adenosina que mantiene elevados los niveles locales de la sustancia.

A pesar de que la evidencia previamente mencionada es producto de trabajos experimentales en conejos, la participación de la adenosina fue demostrada también en perros y cerdos en los que la infusión intracoronaria de R-fenil-isopropil-adenosina (R-PIA, agonista A1) limitó el tamaño del infarto *in vivo* en tanto que antagonistas A1 bloquearon el desarrollo de protección.[85,104,105] Evidencia adicional relacionada con la acción gatilladora de la adenosina es el hecho de que el incremento de los niveles intersticiales mediante la infusión de dipiridamol sea capaz no sólo de brindar protección sino también de disminuir el umbral de desencadenamiento del precondicionamiento en conejos y perros anestesiados.[109,110] La participación de mecanismos vinculados con adenosina en la rata es controvertida[106,107] y la mayor parte de los autores coinciden en señalar que la adenosina no interviene en los mecanismos del precondicionamiento en esta especie[94,106,108]. Respecto de la participación de la adenosina en el precondicionamiento del miocardio humano, Yellon demostró en tiras de músculo auricular humano que la protección obtenida por precondicionamiento contra la muerte celular por hipoxia era bloqueada por un antagonista del receptor A1 (8-p-sulfofenil-teofilina) y mimetizada por el agregado de R-PIA a la preparación.[111] Al momento existe consenso respecto de rol iniciador de la adenosina en todas las especies estudiadas, con excepción de la rata.

Receptor a_1 adrenérgico

Una hipótesis alternativa de señal gatilladora de precondicionamiento isquémico temprano es la correspondiente a la observación de que la liberación de catecolaminas aumenta durante los episodios de isquemia-reperfusión precondicionantes en el miocardio de rata.[112] Es probable, entonces, que la liberación de noradrenalina y la posterior activación del receptor a_1 adrenérgico pudiera estar involucrada en la cardioprotección obtenida por precondicionamiento contra el infarto. La administración exógena de noradrenalina y fenilefrina en reemplazo de los períodos precondicionantes es capaz de otorgar el mismo nivel de cardioprotección que el precondicionamiento, en tanto que la depleción de los niveles de catecolaminas mediante el tratamiento con reserpina o la infusión de un antagonista a_1 inhibe el desarrollo de protección. Similares resultados se han obtenido en corazones de conejos *in vivo*.[113] Sin embargo, es probable que la liberación de agonistas neurohumorales tales como la noradrenalina no sea suficiente para precondicionar *in vivo* y sólo sean efectivos cuando se administran exógenamente en cantidades apropiadas.[114] Esto parece ser así por cuanto varios autores coinciden en señalar que los receptores a_1 no están involucrados en la protección por precondicionamiento en la rata y en el conejo.[114-116] Sin embargo, no puede dejar de mencionarse que es probable que pudieran cardioproteger merced a su capacidad de activar directamente a la proteína kinasa C (una proteína mediadora del precondicionamiento, como veremos más adelante).[116]

TABLA 2

GATILLADORES O INICIADORES DE LA CARDIOPROTECCIÓN POR PRECONDICIONAMIENTO ISQUEMICO CLASICO

Gatilladores endógenos

1. Gatilladores endógenos dependientes de la interacción ligando-receptor

Adenosina
Bradikinina
Opioides
Prostaglandinas
Norepinefrima
Angiotensina
Endotelina

2. Gatilladores endógenos independientes de la interacción ligando-receptor

Radicales libres
Oxido nítrico
Calcio

Gatilladores exógenos

Nicorandil, Pinacidil, Diazóxido, Acadesina, R-fenil isopropil adenosina, Bradikinina, Morfina, Agonistas del receptor prostaglandínico EP3 (M&B28767 y GR63799X), Noradrenalina, etc.

Bradikinina

En 1990, Li[117] fue el primero en mencionar la participación de la bradikinina en la cardioprotección contra el infarto y posteriormente Wall[118] y Goto[119] confirmaron la observación. Las concentraciones

intersticiales de bradikinina se elevan antes de que se incrementen los niveles de adenosina[117] y está comprobado que la realización de precondicionamiento incrementa notablemente los niveles intersticiales de la sustancia durante la isquemia prolongada[120]. El gatillamiento del precondicionamiento por bradikinina tiene algunas características particulares: en corazones de conejo[119] *in vitro*, la inhibición de los receptores B2 con HOE 140 inhibe la protección contra el infarto producto de la infusión de bradikinina, pero la inhibición de la cardioprotección puede ser evitada si se utiliza un estímulo precondicionante mayor (aumento del número de isquemias-reperfusiones) y notablemente el HOE 140 es incapaz de inhibir la protección contra el infarto cuando se realiza precondicionamiento isquémico. *In vivo* la infusión de HOE 140 sí inhibe la cardioprotección por precondicionamiento isquémico y, al igual que ocurre *in vitro*, esta inhibición puede ser evitada amplificando la intensidad del estímulo precondicionante. En los cerdos ocurre algo similar.[85] Tal parece que la bradikinina actúa como *trigger* sólo cuando el estímulo precondicionante es leve, en tanto que frente a un estímulo más intenso (aumentando el tiempo de la isquemia precondicionante o aumentando el número de ciclos de isquemia-reperfusión) adquieren mayor relevancia otros gatilladores.[114] Esta observación puede explicarse sobre la base de la existencia de una interacción cooperativa de varios gatilladores en la que, con la magnitud del estímulo precondicionante, van adquiriendo mayor o menor relevancia diferentes mecanismos inductores de precondicionamiento. Por ejemplo, en cerdos está demostrado que sólo la inhibición conjunta de receptores adenosínicos y bradikinínicos es capaz de abolir por completo el precondicionamiento obtenido luego de un estímulo muy intenso.[85]

Opioides

En los últimos 5 años se ha prestado especial atención a la participación de los opioides en el gatillamiento de precondicionamiento isquémico clásico y está comprobada su intervención en ratas[121], conejos[122] y cerdos[123]. Los receptores involucrados en la cardioprotección parecen ser los k y los d[124-126] aunque existe considerable duda respecto de su intervención[114,124,127]. Sin embargo gran parte de los autores sostienen que los opioides intervienen en el gatillamiento del precondicionamiento y que existe interrelación entre receptores para opioides y adenosina.[114] Hasta el momento no se sabe bien si la interacción adenosina/opioides es en paralelo o está encadenada. Esta última posibilidad parece ser la acertada, al menos en conejos, puesto que el precondicionamiento por fentanilo es abolido si se da con antelación un inhibidor de los receptores A1.[128]

Prostaglandinas, angiotensina y endotelina

Los primeros trabajos respecto de la participación de los derivados del ácido araquidónico en el precondicionamiento mostraron que el bloqueo de la ciclooxigenasa mediante aspirina en ratas y conejos parecía no interferir con el desarrollo de protección contra el tamaño del infarto.[129,130] Sin embargo, la recuperación de la disfunción contráctil postisquémica es abolida cuando se utilizan inhibidores de la 12-lipoxigenasa en ratas.[131] Recientemente se demostró en cerdos anestesiados que la protección contra el tamaño del infarto depende, en cierto grado, de la síntesis de prostaglandinas.[132] Respecto de las arritmias, debemos decir que la primera mención de la participación de la vía de los prostanoides corresponde a Vegh. En este primer trabajo, la infusión de dexametasona eliminaba el precondicionamiento contra las arritmias[133] y, si bien Vegh no utilizó en sus trabajos precondicionamiento isquémico sino marcapaseo acelerado, la última y muy reciente publicación al respecto señala la participación de la vía de la ciclooxigenasa en el precondicionamiento isquémico clásico contra las arritmias.[134] Sin embargo subsisten considerables dudas respecto de la participación de los derivados prostanoicos en la protección contra el infarto, el atontamiento y las arritmias debido a que el fenómeno cardioprotector se desarrolla también en animales *knockout* por ciclooxigenasa 1 y 2.[135]

La infusión de endotelina[136,137] y angiotensina[138,139] ha demostrado ser cardioprotectora. Sin embargo, es probable que estas vías metabólicas no formen parte de los mecanismos de protección por precondicionamiento isquémico clásico o temprano; varios autores consideran que la liberación endógena de ambas sustancias por el miocardio isquémico no es suficiente para gatillar precondicionamiento[136-139].

–A2. Gatilladores independientes de la interacción ligando-receptor

Radicales libres

Durante la isquemia y la reperfusión temprana el desacople oxidativo a nivel mitocondrial genera la liberación de radicales libres.[140] El contenido intracelular exagerado de los radicales determina una serie de alteraciones ultraestructurales, tales como la peroxidación de las membranas lipídicas (alterando la fluidez y la permeabilidad de las mismas) y la alteración funcional de varias proteínas de membrana, en particular aquellas involucradas en el mantenimiento de la homeostasis iónica.[141] Afortunadamente, la célula miocárdica cuenta con una

serie de mecanismos compensadores, o antioxidantes, tales como la presencia de superóxido dismutasa, catalasa y glutation peroxidasa, a las que se agrega la actividad antioxidante de otros compuestos endógenos, tales como las vitaminas E y C y la cisteína. Contraria a esta acción deletérea es la descripción de la participación de los radicales libres en el gatillamiento de la cardioprotección por precondicionamiento isquémico clásico.[142,143] Es notable, en este sentido, que la infusión de un antioxidante tal como la N-2-mercapatopropionil glicina[142] o el agregado de dimetilurea[143] sea capaz de inhibir el desarrollo de precondicionamiento. El mecanismo de acción de los radicales libres como activadores del desarrollo de cardioprotección no está del todo aclarado, aunque se ha demostrado que podrían actuar activando la proteína G[144], la proteína kinasa C[145] y los canales de potasio dependientes de ATP[145]. Más recientemente esta última posibilidad aparece como incorrecta y es probable que la activación del canal de potasio ATP dependiente genere la producción de radicales libres, los cuales activarían posteriormente a la PKC, a la fosfolipasa o al sistema de las proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPKinasas)[146]. Es decir que actuarían como mediadores y no como gatilladores de la protección (Figura 3).[143-146]

Oxido nítrico

En 1995 Lochner y colaboradores[147] trataron de caracterizar algunos de los eventos que generan el gatillamiento del precondicionamiento y encontraron que la realización de un esquema de precondicionamiento de 3 períodos de isquemia y reperfusión de 5 minutos cada uno producía elevaciones cíclicas en el contenido intracelular de nucleótidos tales como AMPc y GMPc. Esta observación, junto al bien conocido hecho de que la actividad de la óxido nítrico sintetasa está elevada luego de isquemias breves[148], sugirió la posibilidad de que el óxido nítrico actuara como *trigger* o gatillador del precondicionamiento isquémico. Sin embargo, la participación del óxido nítrico como *trigger* o mediador del precondicionamiento clásico es controvertida.[149-151] Algunos estudios han demostrado que la protección contra las arritmias es independiente de los niveles de óxido nítrico[152,153] y lo mismo parece ocurrir respecto de la acción contra el tamaño del infarto[154] y la mejoría de la función contráctil postisquémica[155]. Sin embargo otros autores han encontrado que la utilización de sustancias que donan óxido nítrico o el agregado de inhibidores de la síntesis pueden, respectivamente, mimetizar[156] o abolir[154] la protección por precondicionamiento contra las arritmias. Independientemente de las controversias respecto de la intervención del óxido nítrico como elemento gatillador de la cardioprotección por precondicionamiento isquémico clásico, la participación de esta sustancia como mediador o intermediario está prácticamente descartada.[149-151,157]

B. Generación del mensaje intracelular 2: mediadores del precondicionamiento isquémico clásico

El mecanismo por el cual los agonistas o *triggers* antes mencionados interactúan con el miocardiocito para generar el mensaje intracelular que desencadena el precondicionamiento comprende el acoplamiento de los respectivos receptores a un complejo sistema de cascada de eventos aún no bien establecidos y del cual participan la proteína G, las fosfolipasas A, C y D, la proteína kinasa C, la tirosina kinasa y el sistema de proteínas kinasas asociadas a mitógenos (ERK, JNK y p38).

Proteína G y fosfolipasas A, C y D

La participación de la proteína G[158] en el mecanismo de precondicionamiento se funda en evidencia obtenida en experimentos en los que se utilizó toxina pertusis para inhibir la protección contra el infarto, y en los hallazgos que mencionan que tanto el receptor de adenosina[158] como el de los opioides[159] se encuentran (en conejos, perros y cerdos)[114] acoplados a la proteína G en el mecanismo de cardioprotección. Sin embargo en las ratas es probable que la proteína G no intervenga en el desarrollo de la protección contra el infarto y las arritmias[160,161]. El acoplamiento receptor-proteína G desencadena una cascada de activación cuyo paso inicial es la inducción de las fosfolipasas A, C o D que lisan fosfolípidos de membrana incrementando los niveles de diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3). Si bien la cinética de activación de estas fosfolipasas difiere ligeramente entre ellas, todas aparecen como componentes críticos del precondicionamiento isquémico temprano.[114]

Proteína kinasa C

El paso siguiente a la inducción de las fosfolipasas cardíacas es el incremento en la actividad de la proteína kinasa C (PKC) por acción del DAG.[162] La activación de la PKC es considerada un paso imprescindible y necesario para el desarrollo de precondicionamiento isquémico clásico, y muchos autores consideran que es el mediador común de muchas de las vías involucradas en el desarrollo de cardioprotección. En una serie experimental en conejos se demostró que algunos inhibidores de la PKC, tales como la estaurosporina y la polimixina B, evitaban el precondicionamiento contra el infarto, en tanto que la infusión de agonistas, como el

acetato de forbol miristato, resultaban en cardioprotección.[163,164] La participación de la PKC también se ha demostrado en ratas[165] y en perros[166], en tanto que en los cerdos[167] no parece ser un mecanismo que medie el desarrollo de precondicionamiento. La participación de la PKC en la cascada de señales intracelulares involucra la activación y posterior translocación de la misma. Esta afirmación parece ser respaldada por estudios de inmunofluorescencia[168] y por el particular hecho de que la utilización de colchicina, un inhibidor potente de la actividad microtubular, inhibe el precondicionamiento en el corazón de conejo[169].

De todas formas, no existe evidencia directa de la presencia física de la PKC en la membrana celular luego del precondicionamiento, aunque en el corazón aislado de la rata se encontró translocación hacia la membrana celular[170] y se cree que la proteína podría permanecer en esa localización por lo menos durante una hora[171]. Esta última observación estaría vinculada con el efecto "*memoria*", íntimamente relacionado con la fugaz duración del precondicionamiento isquémico clásico. De todas formas, la translocación de la PKC hacia la membrana celular sigue siendo controvertida como mecanismo intermediario[94,114]. Una explicación probable es que la mayor parte de los trabajos han focalizado la atención en la *actividad total* de proteína kinasa C y no estudiaron detenidamente la posibilidad de que sólo una o algunas de las *isoenzimas* de PKC sufran translocación durante el precondicionamiento. Ping, en 1997, identificó 11 isoenzimas diferentes en el corazón de conejo[172] y de todas ellas sólo los tipos e y h se translocaban en el precondicionamiento. Posteriormente se comprobó en ratas[173] que también existía una translocación limitada a las formas a, d y e, en tanto que en el perro[166] sólo la isoenzima a parece estar involucrada. Estudios más recientes coinciden en señalar a la isoenzima e como la única responsable de mediar el precondicionamiento clásico en ratas y conejos[174,175].

Tirosina kinasa

En los últimos tiempos se ha prestado particular atención a la intervención de la tirosina kinasa en la cascada de eventos mediadores del precondicionamiento. Las primeras evidencias al respecto surgieron en trabajos realizados en conejos en los que la utilización de antagonistas selectivos de la tirosina kinasa (TK), tales como el lavendustin A y la genisteína, abolían la protección contra el infarto. En el mismo trabajo se demostró también que ambos antagonistas inhibían la acción del PMA, un activador directo de la TK, con lo cual los autores demostraron que la actividad de la tirosina no forma parte del complejo de receptor de membrana sino que constituye más bien un paso posterior del proceso de cascada de activación. En particular, la activación de la TK correspondería al evento intracelular que sigue a la activación de la PKC.[176] La concatenación de eventos observados en el conejo parece no ser igual en otras especies en las que la activación de la TK parece formar parte de una vía alternativa que "*bypasea*" o complementa la activación de la PKC. Así parece ser en el miocardio porcino en el cual la inhibición aislada de la PKC o de la TK no es suficiente para abolir el precondicionamiento isquémico clásico.[167,177] Sin embargo, cuando se inhiben la PKC y la TK en conjunto, la protección por precondicionamiento desaparece por completo, lo cual sugiere la existencia de dos vías paralelas de cardioprotección.[177] Lo mismo parece ocurrir en las ratas y en los perros, especies en las que la inhibición de la PKC o la TK en forma aislada no es capaz de abolir por completo la acción cardioprotectora del precondicionamiento isquémico.[178,179]

Proteínas kinasas activadas por mitógenos

La activación de proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPK) podría constituir el paso siguiente a la activación de la TK y de la PKC. Tres subfamilias de MAPKinasas (ERK,JNK y p38) parecen estar involucradas en el precondicionamiento isquémico.[180] Todas estas MAPKinasas se activan como consecuencia de la fosforilación por acción de las MAPKinasas kinasas (MAPKK, probablemente en el caso de la p38 se trate de la TK[181]) y una vez que han sido activadas se translocan en el interior celular, probablemente al núcleo.[180] Independientemente de la probable participación de las diversas subfamilias de MAPkinasas en la cascada de eventos mediadores del precondicionamiento isquémico, debemos aclarar que la evidencia al respecto presenta demasiadas controversias, aunque estas podrían deberse a diferencias interespecies o del modelo experimental utilizado. Por ejemplo, luego de realizar el precondicionamiento, la fosforilación de la p38 está aumentada durante la isquemia prolongada en el corazón aislado de conejo[181] y de rata[182], pero no se altera en cerdos[183] o está disminuida en ratas[184] y en perros[185] *in vivo*. Similares conclusiones pueden hacerse respecto de la participación del grupo ERK y JNK.[114] Sin embargo, la mayor parte de los autores que han estudiado esta probable vía intermediaria coinciden en señalar el papel protagónico de las MAPKinasas en los fenómenos de cardioprotección contra el daño isquémico.

C. Responsables o efectores finales de la cardioprotección por precondicionamiento isquémico clásico

La pregunta fundamental sigue siendo: ¿cómo es que esta compleja secuencia de acontecimientos intracelulares involucrada en el precondicionamiento determina finalmente la cardioprotección y cuál o cuáles son los efectores finales de la misma?

Una vez descripto el precondicionamiento isquémico fueron postuladas, y sucesivamente descartadas, varias explicaciones probables, de manera que aún hoy, a pesar del grado de adelanto en el conocimiento del fenómeno, no se sabe con certeza qué es lo que precondiciona. La mayor parte de los autores coinciden en señalar que el efector final es el canal de potasio dependiente de ATP (KATP). Sin embargo otras alternativas, tales como los efectos sobre el metabolismo del glucógeno y el balance energético, la participación del intercambiador Na^+/H^+, la síntesis de proteínas protectoras, la acción de las *heat shock proteins* sobre el citoesqueleto y la *down regulation* del factor de necrosis tumoral alfa (TNFa) podrían participar del efecto cardioprotector por precondicionamiento isquémico clásico.

Metabolismo del ATP, lactato y glucógeno

Los primeros trabajos demostraron que el precondicionamiento no sólo disminuía el tamaño del infarto sino que además reducía la demanda energética, en términos de consumo de ATP[186] y creatina fosfato[187], durante la isquemia prolongada. Esta observación fue realizada por primera vez por Murry[186] en corazones de perro y fue confirmada en trabajos posteriores con cerdos[187] mediante técnicas de resonancia magnética nuclear. Sin embargo, algunos estudios realizados en miocardio de rata arrojaron resultados contradictorios en los que el precondicionamiento disminuía[188], aumentaba[189] o no modificaba[190] el contenido de metabolitos energéticos. Probablemente esto pueda deberse a diferencias entre especies o al protocolo de precondicionamiento utilizado. Debe destacarse, sin embargo, que independientemente de los efectos del precondicionamiento sobre el consumo de ATP, la recuperación funcional medida en términos de presión desarrollada siempre fue superior en los miocardios precondicionados respecto de los controles. Este dato sugiere que la preservación de los fosfatos de alta energía *no es un prerrequisito* para el logro de la cardioprotección por precondicionamiento isquémico.

El miocardio precondicionado también ha mostrado una menor acumulación de metabolitos isquémicos, tales como el lactato[186,191], al mismo tiempo que los niveles de glucógeno están disminuidos. Tales modificaciones metabólicas fueron propuestas como mecanismo de cardiopretección[192,193]. Sin embargo otros autores encontraron, en distintas especies, que disminuyendo el contenido de lactato no se obtenía protección durante la isquemia[194,195] y que era posible obtener protección total sin depleción de glucógeno[194].

Otros efectos, como la reducción de la acidificación intracelular y la disminución en el contenido de sodio y calcio, podrían intervenir en la protección contra el infarto por cuanto la activación de enzimas potencialmente deletéreas depende del pH y de la concentración intracelular de calcio.[114,196]

Si bien es probable que estos efectos sobre el metabolismo y el balance energético contribuyan con la acción cardioprotectora del precondicionamiento, lo más probable es que sólo formen parte de un *mecanismo de cooperación* en el desarrollo de la protección.[197]

Intercambiador Na^+/H^+

En 1985, Lazdunski y colaboradores[198] publicaron la primera evidencia de la participación del intercambiador Na^+/H^+ en el daño causado por la isquemia. Desde entonces una amplia variedad de fármacos inhibidores del intercambiador Na^+/H^+ (HOE-694, Cariporide, EMD-85131) demostraron una capacidad cardioprotectora en diferentes modelos animales.[199] La acidosis intracelular es el estímulo más potente para la activación del intercambiador Na^+/H^+ y el grado de acidosis que generan los episodios de isquemia que, a su vez, generan precondicionamiento, es suficiente para activarlo.[200] Al mismo tiempo, es probable que el precondicionamiento inicie una serie de mecanismos de regulación post-traslacional (fosforilación del intercambiador y/o de sus proteínas reguladoras) que incrementen la sensibilidad del intercambiador Na^+/H^+ al H^+.[200] En este último sentido es notable que un estímulo tal como el α_1 adrenérgico, capaz de mimetizar el precondiconamiento, incremente la actividad del intercambiador Na^+/H^+ a través de un aumento en la sensibilidad de la bomba al H^+.[201] Una observación adicional respecto de la participación del intercambiador en el mecanismo de cardioprotección es la demostración de que el precondicionamiento disminuye el grado de acidosis intracelular. Sin embargo, la evidencia respecto de la intervención del intercambiador Na^+/H^+ en este efecto del precondicionamiento es contradictoria.[202,203]

Independientemente de la influencia del precondicionamiento sobre la actividad del intercambiador Na^+/H^+, no está del todo claro si la actividad de esta bomba es indispensable para el desarrollo de cardioprotección por preacondicionamiento. Varios estudios utilizaron diferentes fármacos para inhi-

bir el intercambiador en diferentes tiempos experimentales: durante los breves episodios de isquemia-reperfusión[204,205], durante la isquemia prolongada[204,206] o en ambos tiempos[207]. A pesar de los resultados contradictorios obtenidos, la mayor parte de los trabajos coinciden en señalar que el efecto cardioprotector del precondicionamiento no es atenuado mediante la inhibición del intercambiador Na^+/H^+.[200,204,207,208] Sorprendentemente, otros trabajos han demostrado que la inhibición del intercambiador conjuntamente con la realización de precondicionamiento ofrecía un beneficio adicional en términos de reducción del infarto y de recuperación de la función contráctil.[204,207] Este efecto aditivo de la combinación inhibición Na^+/H^+/precondicionamiento fue demostrado en ratas[204,207], en tanto que en conejos no parece ocurrir lo mismo[208,209] y en perros[210] la inhibición del intercambiador parece ofrecer beneficios superiores a los del precondicionamiento cuanto más prolongada es la isquemia test. Este último trabajo de Gumina y colaboradores[210], conjuntamente con otras evidencias experimentales de Mosca y Cingolani[211] en ratas y de Sato y Nakai[209,212] en conejos, refuerzan la actual creencia de que tanto el precondicionamiento como el bloqueo del intercambiador Na^+/H^+ son mecanismos de cardioprotección aunque podrían no compartir la misma vía de desarrollo.

Síntesis de proteínas "de novo"

Algunos de los primeros estudios sobre los mecanismos probablemente involucrados en el incremento de la tolerancia a los efectos de la isquemia ofrecida por el precondicionamiento mencionan la expresión de varios genes y proteínas relacionados con el estrés. Por ejemplo, Das y colaboradores[215] demostraron que las isquemias repetitivas promovían la expresión de por lo menos 15 a 20 nuevas proteínas. Sin embargo no se pudo establecer si tales proteínas estaban involucradas en la rápida inducción de la cardioprotección o si se trataba tan sólo de un epifenómeno. Asimismo algunos autores demostraron un aumento en el contenido de ARNm para proteínas de *shock* en el corazón de conejo.[214] Heads encontró, en conejos, que el episodio de precondicionamiento producía un incremento en el contenido de ARNm para hsp60 y hsp70. Estos resultados parecieron demostrar que la protección por precondicionamiento isquémico dependía de la inducción de la síntesis de proteínas *de novo*.

La síntesis de proteínas *de novo* inducida por isquemia-reperfusión podría estar regulada a dos niveles: a nivel de la traducción (ARNm-proteína) o de la transcripción (ADN-ARNm).[114,215] Sin embargo, Thornton y colaboradores[216] demostraron que no existía regulación de la transcripción o de la traducción en conejos anestesiados a tórax abierto. Este autor utilizó cicloheximida (un inhibidor de la síntesis de proteínas por unión al ribosoma y posterior detención de la elongación del péptido, bloqueando así el proceso de traducción) y actinomicina D (un inhibidor de la transcripción que bloquea el movimiento de la ARN polimerasa, deteniendo así la síntesis de ARN) y demostró que ninguna de las dos sustancias evitaba la protección por precondicionamiento isquémico clásico contra el infarto. Por el contrario, los últimos trabajos respecto de la participación de la síntesis de proteínas *de novo* en la cardioprotección dependiente de precondiconamiento isquémico coinciden en señalar, tanto en el miocardio de conejo[216] como en el de rata[217], que la síntesis de proteínas citoprotectoras está involucrada en la protección contra el infarto y que, más precisamente, el proceso está regulado a nivel de la traducción (ARNm-proteína). Esta última afirmación se sustenta en la observación de que la cicloheximida es capaz de inhibir por completo el precondicionamiento isquémico, lo que no sucede con la actinomicina D.[216,217]

De todas formas persisten considerables dudas respecto de la participación de la síntesis de proteínas *de novo* en el mecanismo de cardioprotección por precondicionamiento isquémico clásico.

Heat shock protein 27 (HSP27) y citoesqueleto

Algunas evidencias sugieren que el precondicionamiento podría involucrar cambios en el citoesqueleto. La activación de proteínas kinasas, p38, ERK y JNK, ya fueron mencionadas como posibles vías intermediarias en el desarrollo de la cardioprotección.[180-185] La participación de la MAPK p38 podría sugerir, al mismo tiempo, que el citoesqueleto está también involucrado en el mecanismo de cardioprotección, por cuanto la activación de la MAPK p38 determina la fosforilación del residuo de serina de la hsp27 mediante la activación de la MAPKAPK2.[218-220] La isoforma fosforilada de la hsp27 puede actuar como un capuchón final estabilizando los filamentos de actina y, al mismo tiempo, podría promover la polimerización de esta proteína citoesquelética.[221] Guay y colaboradores[222] han demostrado que la activación de la p38 incrementa la fosforilación de la hsp27 y que esto resulta en la inhibición de la disrupción de los filamentos de actina inducida por citocalasina D y también en una mayor resistencia de la actina a la acción de los peróxidos de hidrógeno.[223] La isquemia prolongada causa disrupción del citoesqueleto[224] y la sobreexpresión de hsp27 o la fosforilación de la misma por MAPK p38 confiere protección contra el daño isquémico en miocardiocitos de rata[225] y co-

nejo[226]. En corazones aislados de rata, el precondicionamiento induce la translocación de la hsp27 desde el citosol hacia el sarcómero, lo cual ha sido asociado con una sensible mejoría en la recuperación de la función contráctil luego de 40 minutos de isquemia global.[227] Lo mismo parece ocurrir en el miocardio canino *in vivo*.[185] La redistribución de la hsp27 es inhibida por SB203580, lo cual contribuye a sustentar la hipótesis de que la activación de la hsp27 es consecuencia de la acción de la MAPK p38 sobre la misma.[228] Por otra parte, el uso de citocalasina D, una droga que altera el citoesqueleto, bloquea la protección del precondicionamiento isquémico contra la fragilidad osmótica en miocardiocitos aislados de conejo[229], por lo cual la modulación del citoesqueleto parece ser un paso necesario en la citoprotección por precondicionamiento. Si bien los antecedentes mencionados indican que la redistribución de proteínas de *shock*, como la hsp27, desde el citosol hacia el sarcómero o el citoesqueleto, como consecuencia de la fosforilación por MAPK p38, aparece como un mecanismo necesario en el desarrollo de la protección por precondicionamiento isquémico, aún queda por responder una pregunta: ¿cómo es que la estabilización del citoesqueleto cardioprotege? Algunos estudios sugieren que existe un vínculo íntimo entre la integridad del citoesqueleto y la actividad normal de los canales de potasio dependientes de ATP[229-231], estructuras consideradas efectoras finales de varias de las vías vinculadas con el precondicionamiento. De manera que es posible postular que el precondicionamiento isquémico preserva la integridad del citoesqueleto mediante la activación de la vía MAPKp38/hsp27, lo cual finalmente deriva en la activación de los canales de potasio dependientes de ATP, las estructuras responsables de la citoprotección.

Factor de necrosis tumoral α

Uno de los hallazgos más recientes en relación con los efectos cardioprotectores del precondicionamiento es la observación, en conejos, de una *down regulation* en las concentraciones séricas del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) *in vitro* e *in vivo*.[232,233] Algo similar parece ocurrir en humanos: la inyección de anticuerpos monoclonales anti TNFα redujo significativamente la extensión del daño tisular irreversible en el infarto agudo de miocardio[234], lo que sugiere una intervención deletérea del TNFa en situaciones de isquemia y reperfusión. De todos modos, aún no se puede considerar que exista una relación causa/efecto definitiva entre el TNFα y el precondicionamiento isquémico clásico o temprano.

Canales de potasio dependientes de ATP

Desde que fueran descriptos por primera vez por Noma, en 1983, en la membrana de miocardiocitos de cobayo[235], los canales de potasio dependientes de ATP (KATP) han adquirido creciente relevancia como estructuras involucradas en los fenómenos de cardioprotección[236-238] contra el infarto, el atontamiento y las arritmias. Nuestro laboratorio tiene mucha experiencia al respecto y ha determinado, en animales concientes, el papel fundamental de la activación de estos canales durante la reperfusión.[239-245] En el miocardio existen dos tipos de canales diferentes: los canales KATP sarcolemales y los canales KATP mitocondriales que, a su vez, presentan características y propiedades muy diferentes. Por ejemplo, el pinacidil y la glibenclamida actúan sobre ambos subtipos en tanto que el diazóxido y el 5hidroxidecanoato (5HD) parecieran actuar mucho más selectivamente sobre los canales mitocondriales, y el HMR 1098 y 1883 bloquea únicamente las estructuras sarcolemales. La utilización de estas drogas ha permitido delinear, en parte, el papel correspondiente a cada uno de los dos canales en la cardioprotección por precondicionamiento isquémico (para mayor detalle consultar las bibliografías correspondientes a las citas 236, 237, 238 y 245).

Un punto aún muy discutido es determinar cuál de los dos canales es el implicado en la cardioprotección por precondicionamiento.[236-238,242,245,246] Gran parte de la controversia puede provenir de los diferentes objetivos finales o *end-points* de cardioprotección evaluados; los autores que han estudiado el infarto coinciden en señalar que es el canal KATP mitocondrial el que está involucrado en la protección contra el infarto[236-238], en tanto que otros autores consideran que el canal sarcolemal es el responsable de la protección contra la disfunción contráctil postisquémica y las arritmias[239,241,247]. Sin embargo, en el perro ambos canales parecen complementarse y participar del precondicionamiento isquémico contra el infarto.[248,249] Esta última observación podría estar agregando un componente interespecie debido a que los trabajos más controvertidos acerca de la participación de uno y otro canal provienen de estudios en ratas y conejos. Un factor adicional que podría agregar confusión es la supuesta especificidad de las drogas utilizadas para el estudio de los KATP. La glibenclamida, un conocido bloqueante de los canales KATP, fue la primera droga utilizada para determinar la participación de estos canales en la protección contra el daño por isquemia y reperfusión, tal como lo señalan los trabajos con perros anestesiados realizados por el grupo de Auchampach[250,251]. Posteriormente, este grupo sería el primero en mencionar la participación

de los canales KATP en el precondicionamiento isquémico[252]. Desafortunadamente, tal y como mencionáramos anteriormente, estos autores utilizaron glibenclamida, fármaco que inhibe en forma inespecífica tanto a los canales KATP sarcolemales como a los mitocondriales.[236] La posterior utilización de fármacos activadores e inhibidores algo más específicos, como el diazóxido y el 5HD, en el caso de los canales mitocondriales, y el HMR 1098 o 1883 en el caso de los sarcolemales, pareció aportar mayor conocimiento respecto de la intervención de uno u otro canal en el mecanismo cardioprotector del precondicionamiento isquémico (ver citas bibliográficas 236 a 238 y 245). Lamentablemente las últimas evidencias[236,255-256] permiten afirmar que estos fármacos "selectivos" no son tan específicos como se creía y, en consecuencia, las conclusiones basadas en su utilización están cuestionadas.

Otro tema que ha encendido el debate respecto de la participación de los canales KATP en el precondicionamiento es el de la acción de estas estructuras en el mecanismo de cardioprotección: ¿son verdaderamente efectores o podrían también ser gatilladores?[143,146,257] Por ejemplo, en el miocardio de conejo el 5HD sólo bloquea la protección cuando es administrado durante el período de precondicionamiento y no cuando se lo administra durante la isquemia de prueba o isquemia test; cuando se administra genisteína se bloquea la cardioprotección por diazóxido, lo cual sugiere que la apertura del canal KATP es parte integral de una señal de transducción o gatillamiento antes que su efector final.[257,258] Esa última afirmación parece estar reforzada por el resultado obtenido en ratas en las que la administración de diazóxido incrementa la génesis de radicales libres[257] y la administración de antagonistas de la PKC bloquea la protección conferida por los activadores de los canales KATP[259]. Sin embargo cabe aclarar que tales consideraciones, aunque cuestionadas[229,260], son válidas con respecto al rol de los canales KATP mitocondriales, y lo mismo podría no ocurrir con los KATP sarcolemales. Auchampach menciona la posibilidad de inhibir el precondicionamiento contra el infarto en perros cuando la glibenclamida es administrada luego del precondicionamiento[252] y los resultados preliminares obtenidos en nuestro modelo de ovinos concientes demuestran que la glibenclamida administrada antes de los episodios precondicionantes no bloquea el desarrollo de protección contra el atontamiento (Figura 4; Lascano EC y col: Resultados no publicados). Estos hallazgos parecen reforzar el papel efector de los canales KATP sarcolemales en el precondicionamiento isquémico clásico.

Respecto de los mecanismos involucrados en la cardioprotección como consecuencia de la activación de los canales KATP, debemos señalar que los primeros trabajos postularon que la activación de estos canales llevaba a un mayor acortamiento en la duración del potencial de acción[261,262] lo cual necesariamente determinaba un menor ingreso de calcio al interior celular, atenuando el riesgo de sobrecarga del ion y el consumo excesivo de energía[263,264], todo lo cual favorecía la sobrevida celular luego de un episodio isquémico sostenido. Este resultado inicial señalaba al canal KATP sarcolemal como la estructura involucrada en la cardioprotección. Sin embargo, muchos autores encontraron luego que no existía relación alguna entre el grado

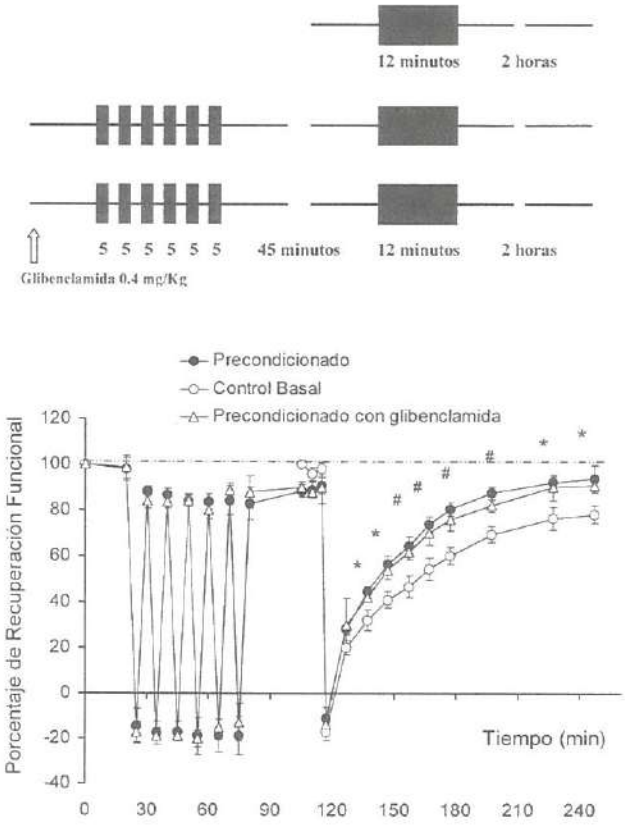


Figura 4. Precondicionamiento isquémico clásico en ovinos concientes. El agregado de glibenclamida (un bloqueante de los canales de potasio dependientes de ATP) antes del precondicionamiento no inhibe el desarrollo de cardioprotección contra el atontamiento, sugiriendo que los canales de potasio ATP dependientes no gatillan el desarrollo de protección en este modelo experimental. Este hallazgo, conjuntamente con los resultados de Auchampach (Circ Res 1992; 70: 223-233) en perros en los que la glibenclamida administrada luego del precondicionamiento inhibe el desarrollo del fenómeno, sugiere que los canales de potasio son efectores y no desencadenantes de la cardioprotección (consultar texto para más detalles). La recuperación de la función contráctil regional fue medida como porcentaje de recuperación de la fracción de espesamiento parietal expresado en % con respecto al valor basal considerado como el 100%. (Consular citas 16, 17, 239 y 241.) Test de t: * $p < 0,05$ y # $p < 0,01$ *vs* el grupo control.

de acortamiento del potencial de acción y la protección por precondicionamiento isquémico.[236,237,265,266] En este punto, cabe destacar que las controversias respecto de los cambios en la duración del potencial de acción y de cardioprotección pueden deberse a los diferentes *end points* analizados por los diversos autores. La mayor parte de los trabajos que señalan que el acortamiento del potencial de acción, y en consecuencia el canal sarcolemal, no participa del precondicionamiento estudiaron infarto[236-238,246,265,266], una particular consecuencia de la isquemia en la que los canales sarcolemales parecen no intervenir. Se ha sugerido que la cardioprotección contra el infarto depende de la activación de los canales KATP mitocondriales, en tanto que los sarcolemales estarían involucrados en la protección contra las arritmias y el atontamiento.[239,241,247] Los canales KATP mitocondriales participarían de la cardioprotección por precondicionamiento contra el infarto por al menos tres mecanismos fisiológicos distintos: a) el volumen mitocondrial, determinado por el balance entre el influjo y el eflujo de sales desde la matriz, sería ajustado o estabilizado por la activación del canal para optimizar la producción de energía (o quizás disminuir la pérdida energética) durante episodios de isquemia y reperfusión[267,268]; b) la activación del canal KATP enlentecería la entrada de Ca^{2+} durante la isquemia y la reperfusión merced a la despolarización del potencial de membrana mitocondrial, evitando así el daño por sobrecarga del ion[269]; c) la activación del canal podría determinar la generación de radicales libres mitocondriales, los cuales contribuirían con los eventos iniciales de la cardioprotección[145,146,270].

Independientemente de las controversias respecto del papel gatillador y/o efector de los canales KATP se debe destacar que la mayor parte de las publicaciones sostienen que estos canales son las estructuras últimas y responsables efectores de la acción cardioprotectora del precondicionamiento.[229,236-238,241,245,247,260]

CONSIDERACIONES FINALES

Al cabo de 16 años de investigación del precondicionamiento isquémico gran parte de la cascada de transducción de señales ha sido identificada y existe un aceptable grado de coincidencia respecto de los principales gatilladores endógenos (adenosina, bradikinina, opioides, radicales libres) involucrados en la cardioprotección por precondicionamiento isquémico; aunque, como ya fuera explicitado, la importancia relativa de cada uno de los mecanismos parece ser especie dependiente. También existe un grado considerable de consenso respecto del papel de las proteínas kinasas, como la PKC y la tirosina kinasa, si bien aún no se ha dilucidado si las mismas actúan en paralelo o en forma secuencial. Por otra parte, la importancia de la participación de otros elementos de la cascada de activación, como las MAPKinasas y los canales de potasio dependientes de ATP, no está completamente determinada, y el efector final del precondicionamiento isquémico no ha sido identificado hasta el momento. Un mejor entendimiento del papel de los diferentes elementos involucrados en la concatenación de los procesos intracelulares involucrados en el desarrollo de la cardioprotección por precondicionamiento tendrá, como consecuencia futura, la vital y potencial utilización del fenómeno en la práctica clínica a través de fármacos que mimeticen su accionar y permitan prevenir las consecuencias de un evento coronario agudo en pacientes con elevado riesgo cardiovascular.

SUMMARY

HEART PRECONDITIONING: INNATE MYOCARDIAL PROTECTION AGAINST INFARCTION, ARRHYTHMIAS AND POSTISCHEMIC CONTRACTILE DYSFUNCTION. FIRST PART. CLASSIC ISCHEMIC PRECONDITIONING

It has now been 16 years since the phenomenon termed "ischemic preconditioning" was formally recognised. The possibility that an innate mechanism of myocardial protection might be inducible in the human heart has generated considerable excitement and enthusiastic research. This had led to a more detailed understanding of the mechanisms underlying ischemia-reperfusion injury and has provided support to believe that the progress of myocardial necrosis might be modified by invoking a protective adaptation within the myocyte. Considerable progress has been made towards the identification of cell triggers and transduction mechanisms that may be involved in the process of preconditioning. It is likely that future studies will examine the effect of several classes of pharmacological agents that may prove capable of mimicking the protective effect of sublethal ischemia. In view of the enormous interest, we believe it is appropriate to evaluate the key information of preconditioning in order to provide a critical appraisal that will facilitate the understanding of this particular phenomenon.

Bibliografía

1. Reimer KA, Hill ML, Jennings RB: Prolonged depletion of ATP and adenine nucleotide pool due to delayed resynthesis of adenine nucleotides following reversible myocardial ischemic injury in dogs. J Mol Cell Cardiol 1981; 13: 229-239.
2. Geff IL, Fishbein MC, Nimoyita K y col: Intermittent brief periods of ischemia have a cumulative effect and may cause

myocardial necrosis. Circulation 1982; 66: 1150-1155.
3. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986; 74: 1124-1136.
4. Garnier A, Rossi A, Lavanchy N: Related articles, links importance of the early alterations of energy metabolism in the induction and the disappearance of ischemic preconditioning in the isolated rat heart. J Moll Cell Cardiol 1996; 28: 1671-1682.
5. Simkhovich BZ, Kloner RA, Przyklenk K: Temporal changes in the subcellular distribution of protein kinase C in rabbit heart during global ischemia. Basic Res Cardiol 1998; 93: 112-126.
6. Baxter GF, Marber MS, Patel VC y col: Adenosine receptor involvement in a delayed phase of myocardial protection 24 hours after ischemic preconditioning. Circulation 1994; 90: 2993-3000.
7. Schwartz LM, Sebbag L, Jennings RB y col: Duration and reinstatement of myocardial protection against infarction by ischemic preconditioning in open chest dogs. J Mol Cell Cardiol 2001; 33: 1561-1570.
8. Jaberansari MT, Baxter GF, Muller CA y col: Angiotensin-converting enzyme inhibition enhances a subthreshold stimulus to elicit delayed preconditioning in pig myocardium. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1996-2001.
9. Lott FD, Guo P, Toombs CF: Reduction in infarct size by ischemic preconditioning persists in a chronic rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. Pharmacology 1996; 52: 113-118.
10. Mullenheim J, Schlack W, Frassdorf J y col: Additive protective effects of late and early ischaemic preconditioning are mediated by the opening of KATP channels in vivo. Pflugers Arch 2001; 442: 178-187.
11. Lascano EC, Negroni JA, del Valle HF y col: Left ventricular regional systolic and diastolic function in conscious sheep undergoing ischemic preconditioning. Cardiovasc Res 1999; 41: 77-86.
12. Armstrong SC, Kao R, Gao W y col: Comparison of in vitro preconditioning responses of isolated pig and rabbit cardiomyocytes: effects of a protein phosphatase inhibitor, fostriecin. J Mol Cell Cardiol 1997; 29: 3009-3024.
13. Arstall MA, Zhao YZ, Hornberger L y col: Human ventricular myocytes in vitro exhibit both early and delayed preconditioning responses to simulated ischemia. J Moll Cell Cardiol 1998; 30: 1019-1025.
14. Sakamoto J, Miura T, Tsuchida A y col: Reperfusion arrhythmias in the murine heart: their characteristics and alteration after ischemic preconditioning. Basic Res Cardiol 1999; 94: 489-495.
15. Kasamaki Y, Guo AC, McDonald TF: Protection by hypoxic preconditioning against hypoxia-reoxygenation injury in guinea-pig papillary muscles. Cardiovasc Res 1997; 34: 313-322.
16. Negroni JA, Lascano EC, del Valle HF y col: ATP-sensitive potassium channels do not have a main role in mediating late preconditioning protection against arrhythmias and stunning in conscious sheep. Basic Res Cardiol 2002; 97: 55-64.
17. del Valle HF, Lascano EC, Negroni JA: Ischemic preconditioning protection against stunning in conscious diabetic sheep; role of glucose, insulin, sarcolemmal and mitochondrial KATP channels. Cardiovasc Res 2002; 55: 642-659.
18. Ghosh S, Standen NB, Galinanes M: Preconditioning the human myocardium by simulated ischemia: studies on the early and delayed protection. Cardiovasc Res 2000; 45: 339-350.
19. Shiki K, Hearse DJ: Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion-induced arrhythmias. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 253: H1470-H1476.
20. Piot CA, Padmanaban D, Ursell PC y col: Ischemic preconditioning decreases apoptosis in rat hearts in vivo. Circulation 1997; 96: 1598-1604.
21. Maulik N, Yoshida T, Egelman RM y col: Ischemic preconditioning attenuates apoptotic cell death associated with ischemia/reperfusion. Mol Cell Biochem 1998; 186: 139-145.
22. Kurzelewski M, Czarnowska E, Maczewski M y col: Effect of ischemic preconditioning on endothelial dysfunction and granulocyte adhesion in isolated guinea-pig hearts subjected to ischemia/reperfusion. J Physiol Pharmacol 1999; 50: 617-628.
23. Dayton C, Yamaguchi T, Warren A y col: Ischemic preconditioning prevents postischemic arteriolar, capillary, and postcapillary venular dysfunction: signaling pathways mediating the adaptive metamorphosis to a protected phenotype in preconditioned endothelium. Microcirculation 2002; 9: 73-89.
24. Cohen MV, Walsh RS, Goto M y col: Hypoxia preconditions rabbit myocardium via adenosine and catecholamine release. J Mol Cell Cardiol 1995; 27: 1527-1534.
25. Kasamaki Y, Guo AC, McDonald TF: Proection by hypoxic preconditioning against hypoxia-reoxygenation injury in guinea-pig papillary muscles. Cardiovasc Res 1997; 34: 313-322.
26. Vegh A, Szekeres L, Parrat JR: Transient ischaemia induced by rapid cardiac pacing results in myocardial preconditioning. Cardiovasc Res 1991; 1051-1055.
27. Macho P, Solís E, Sánchez G y col: ATP dependent potassium channels mediate non-ischemic preconditioning by tachycardia in dogs. Mol Cell Biochem 2001; 216:129-136.
28. Ovize M, Kloner RA, Pryzklenk K: Strech preconditions canine myocardium. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1994; 266: H137-H146.
29. Gysembergh A, Margonari H, Loufoua J y col: Strech-induced protection shares a common mechanism with ischemic preconditioning in rabbit heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1998; 43: H955-H964.
30. Laghi Pasini F, Capecchi PL, Acciavatti A y col: Pharmacological preconditioning of ischaemia. Clin Hemorheol Microcirc 1997; 17: 73-84.
31. Saltman AE, Krukenkamp IB, Gaudette GR y col: Pharmacological preconditioning with the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel opener pinacidil. Ann Thorac Surg 2000; 70: 595-601.
32. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR y col: Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K(ATP) channels via multiple signaling pathways. Anesthesiology 2002; 97: 4-14.
33. Batthish M, Diaz RJ, Zeng HP y col: Pharmacological preconditioning in rabbit myocardium is blocked by chloride channel inhibition. Cardiovasc Res 2002; 55: 660-671.
34. Van Winkle DM, Thornton J, Downey JM: Cardioprotection from ischemic preconditioning is lost following prolonged reperfusion in the rabbit. Coronary Artery Dis 1991; 2: 613-619.
35. Murry CE, Richard VJ, Jennings RB y col: Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1991; 260: H796-H804.
36. Marber MS, Latchman DS, Walker JM y col: Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. Circulation 1993; 88: 1264-1272.
37. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N y col: Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. Circ Res 1993; 72: 1293-1299.
38. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R y col: The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. Circulation 1984; 69: 250-258.
39. Poulsen SH, Jensen SE, Gotzsche O y col: Evaluation and

prognostic significance of left ventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiography in the early phase of a first acute myocardial infarction. Eur Heart J 1997; 18: 1882-1889.
40. Nao BS, McClanahan TB, Groh MA y col: The time limit of effective preconditioning in dogs. Circulation 1990; 83 (Suppl III): 271.
41. Lawson CS, Downey JM: Preconditioning: state of the art myocardial protection. Cardiovasc Res 1993; 27: 542-550.
42. Neely JR, Grotyohann LW: Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium: dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused ischemic hearts. Circ Res 1984; 55: 816-824.
43. Asimakis GK, Inners-McBride K, Medellin G y col: Ischemic preconditioning attenuates acidosis and postischemic dysfunction in isolated rat heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1992; 263: H887-H894.
44. Cohen MV, Liu GS, Downey JM: Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits. Circulation 1991; 84: 341-349.
45. Gelpi RJ, Morales C, Cohen MV y col: Xanthine oxidase contributes to preconditioning's preservation of left ventricular developed pressure in isolated rat heart: developed pressure may not be an appropriate end-point for studies of preconditioning. Basic Res Cardiol 2002; 97: 40-46.
45bis. Mosca SM, Gelpi RJ, Cingolani HE: Adenosine and dipyridamole mimic the effects of ischemic preconditioning. J Mol Cell Cardiol 1994; 26: 1403-1409.
46. Yang BC, Nicolini FA, Nichols WW y col: Failure of brief ischemic episodes to protect against myocardial dysfunction caused by ischemia and reperfusion in isolated rat hearts. Am Heart J 1994; 128: 1192-1200.
47. Jenkins D, Pugsley W, Yellon D: Ischaemic preconditioning in a model of global ischaemia: infarct size limitation but not reduction of stunning. J Mol Cell Cardiol 1995; 27: 1623-1632.
48. Miyame M, Fujiwara H, Kida M y col: Preconditioning improves energy metabolism during reperfusion but does not attenuate myocardial stunning in porcine hearts. Circulation 1993; 88: 223-234.
49. Jahania MS, Lasley RD, Mentzer RM Jr: Ischemic preconditioning does not acutely improve load-insensitive parameters of contractility in in vivo stunned porcine myocardium. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 810-817.
50. Ovize M, Kloner RA, Hale SL y col: Coronary cyclic flow variations precondition ischemic myocardium. Circulation 1992; 85: 779-789.
51. Ovize M, Pryzklenk K, Hale SL y col: Preconditioning does not attenuate myocardial stunning. Circulation 1992; 85: 2247-2254.
52. Bolli R: Cardioprotective function of inducible nitric oxide synthase and role of nitric oxide in myocardial ischemia and preconditioning: an overview of a decade of research. J Mol Cell Cardiol 2001; 33: 1897-1918.
53. Walker DM, Walker JM, Yellon DM: Global myocardial ischemia protects the myocardium from subsequent regional ischemia. Cardioscience 1993; 4: 263-266.
54. del Valle HF, Lascano EC, Negroni JA y col: El preacondicionamiento isquémico clásico protege contra el atontamiento cardíaco en ovejas concientes (Resumen 51). Medicina 2000; 60: 745.
55. Bolli R, Marban E: Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. Physiol Rev 1999; 79: 609-634.
56. Vegh A, Komori S, Szekeres L y col: Antiarrhythmic effects of preconditioning in anaesthetised dogs and rats. Cardiovasc Res 1992; 26: 487-495.
57. Lawson C, Coltart D, Hearse D: Dose-dependency and temporal characteristics of protection by ischaemic preconditioning against ischaemia-induced arrhythmias in rat hearts. J Mol Cell Cardiol 1993; 25: 1391-1402.
58. Lawson CS, Avkiran M, Shattock MJ y col: Preconditioning and reperfusion arrhythmias in the isolated rat heart: true protection or temporal shift in vulnerability? Cardiovasc Res 1993; 27: 2274-2281.
59. Pryzklenk K, Kloner RA: Preconditioning: a balanced perspective. Br Heart J 1995; 74: 575-577.
60. Botsford MW, Lukas A: Ischemic preconditioning and arrhythmogenesis in the rabbit heart: effects on epicardium versus endocardium. J Mol Cell Cardiol 1998; 30: 1725-1735.
61. Zhu J, Ferrier GR: Ischemic preconditioning: antiarrhythmic effects and electrophysiological mechanisms in isolated ventricle. Am J Physiol 1998; 274: H66-H75.
62. Lascano EC, del Valle HF, Negroni JA: Early and late preconditioning protect against reperfusion-induced arrhythmias following reversible sustained ischemia in conscious sheep. Segundo Congreso Virtual de Cardiología. Federación Argentina de Cardiología. Septiembre 1 a Noviembre 30 del 2001. Argentina.
63. Wainwright CL, Parrat JR: Electrocardiographic and haemodynamic effects of myocardial preconditioning in pigs. J Mol Cell Cardiol 1990; 22 (Suppl III): S77.
64. Figueras J, Segura R, Bermejo B: Repeated 15-minute occlusions in pigs increases occlusions arrhythmias but decreases reperfusion arrhythmias that are associated with extracellular hypokalemia. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1589-1597.
65. Ovize M, Aupetit J-F, Rioufol G y col: Preconditioning reduces infarct size but accelerates time to ventricular fibrillation in ischemic pig heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1995; 269: H72-H79.
66. Frund F, Sommerschild HT, Kirkeboen KA y col: Proarrhythmic effects of ischemic preconditioning in anesthetized pigs. Basic Res Cardiol 1997; 92: 417-425.
67. Lawson CS, Hearse DJ: Ischaemic preconditioning reduces rather that delays early ischaemia-induced arrhythmias in the isolated blood perfused rat hearts. J Mol Cell Cardiol 1993; 24 (Suppl V): S88.
68. Gottlieb RA, Gruol DL, Zhu JY y col: Preconditioning in rabbit cardiomyocytes. Role of pH, vacuolar proton ATPase and apoptosis. J Clin Invest 1996; 97: 2391-3298.
69. Hata K, Whittaker P, Kloner RA y col: Brief antecedent ischemia attenuates platelet-mediated thrombosis in damaged and stenotic canine coronary arteries: role of adenosine. Circulation 1998; 97: 692-702.
70. DeFily DV, Chilian WM: Preconditioning protects coronary arteriolar endothelium from ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1993; 265: H700-H706.
71. Piot CA, Padmanaban D, Ursell PC y col: Ischemic preconditioning decreases apoptosis in rat hearts in vivo. Circulation 1997; 96: 1598-1604.
72. Liu H, Zhang HY, Shao Z y col: Preconditioning blocks cardiocyte apoptosis: role of KATP and PKCe. Am J Physiol Heart Circ Physiol 220; 282: H1380-H1386.
73. Frassetto SS, Schetinger MR, Webber A y col: Ischemic preconditioning reduces peripheral oxidative damage associated with brain ischemia in rats. Braz J Med Biol Res 1999; 32: 1295-1302.
74. Pagliaro P, Gattullo D, Rastaldo R y col: Involvement of nitric oxide in ischemic preconditioning. Ital Heart J 2001; 2: 660-668.
75. Bauer B, Simkhovich BZ, Kloner RA y col: Does preconditioning protect the coronary vasculature from subsequent ischemia/reperfusion injury? Circulation 1993; 88: 659-672.
76. Thourani VH, Nakamura M, Duarte IG y col: Ischemic preconditioning attenuates postischemic coronary artery endothelial dysfunction in a model of minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 383-389.
77. Bouchard JF, Chouinard J, Lamontagne D: Participation of

prostaglandin E2 in the endothelial protective effect of ischaemic preconditioning in isolated rat heart. Cardiovasc Res 2000; 45: 418-427.
78. Kharbanda RK, Peters M, Walton B y col: Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo. Circulation 2001; 103: 1624-1630.
79. Li GC, Vasquez BS, Gallagher KP y col: Myocardial protection with preconditioning. Circulation 1990; 80: 609-619.
80. Liu Y, Downey JM: Ischemic preconditioning protects against infarction in the rat heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1992; 263: H1107-H1112.
81. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Browne EE y col: Ischemic preconditioning limits infarct size in the rat heart. Cardiovasc Res 1992; 26: 983-987.
82. Van Winkle DM, Thornton JD, Downey DM y col: The natural history of preconditioning: cardioprotection depends on duration of transient ischemia and time to subsequent ischemia. Coron Art Dis 1991; 2: 613-619.
83. Schulz R, Post H, Vahlaus C y col: Ischemic preconditioning in pigs: a graded phenomenon. Its relation to adenosine and bradykinin. Circulation 1998; 948: 1022-1029.
84. Matsubara T, Minatoguchi S, Matsuo H y col: Three minute, but not one minute, ischemia and nicorandil have a preconditioning effect in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 345-351.
85. Schultz R, Cohen MV, Behrends M y col: Signal transduction of ischemic preconditioning. Cardiovasc Res 2001; 52: 181-198.
86. Alkhulaifi AM, Pugsley WB, Yellon DM: The influence of the time period between preconditioning ischemia and prolonged ischemia on myocardial protection. Cardioscience 1993; 4: 165-169.
87. Miura T, Ogawa T, Iwamoto T: Infarct size limiting effect of preconditioning: its duration and dose-response relationship. Circulation 1990; 83 (Suppl III): 271.
88. Buckhartt B, Yang XM, Tsuchida A y col: Acadesine extends the window of protection afford by ischemic preconditioning in conscious rabbits. Cardiovasc Res 1995; 29: 653-657.
89. Li YW, Whittaker P, Kloner RA: The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia. Am Heart J 1992; 123: 346-353.
90. Sack S, Mohri M, Arras M y col: Ischemic preconditioning-time course of renewal in the pig. Cardiovasc Res 1993; 27: 551-555.
91. Li Y, Kloner RA: Cardioprotective effects of preconditioning can be recaptured after they are lost. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 470-474.
92. Yang XM, Arnoult S, Tsuchida A y col: The protection of ischemic preconditioning can be resitated in the rabbit heart after the initial protection has waned. Cardiovasc Res 1993; 27: 556-558.
93. Schwartz LM, Sebbar L, Jennings RB y col: Duration and renewal of myocardial protection against infarction by ischemic preconditioning in dogs. Circulation 1998; 98 (Suppl): I485.
94. Przyklenk K, Kloner R: Ischemic preconditioning: exploring the paradox. Prog Cardiovasc Dis 1998; 40: 517-547.
95. Van Wylen D, Willis J, Sodhi J y col: Cardiac microdyalisis to estimate interstitial adenosine and coronary blood flow. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1990; 258: H1642-H1649.
96. Ely S, Mentzer R, Lasley R y col: Functional and metabolic evidence of enhanced myocardial tolerance to ischaemia and reperfusion with adenosine. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 90: 549-556.
97. Liu GS, Thornton J, Van Wingle y col: Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. Circulation 1991; 84: 350-356.
98. Downey JM, Liu G, Thornton J: Adenosine and the anti-infarct effects of preconditioning. Cardiovasc Res 1993; 27: 3-8.
99. Liu GS, Richard SC, Olsson RA y col: Evidence that adenosine A3 receptor may mediate the protection afforded by preconditioning in the isolated rabbit heart. Cardiovasc Res 1994; 28: 1057-1061.
100. McCully JD, Toyoda Y, Uematsu M y col: Adenosine-enhanced ischemic preconditioning: adenosine receptor involvement during ischemia and reperfusion. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 280: H591-H602.
101. Tsuchida A, Miura T, Miki T y col: Role of adenosine receptor activation in myocardial infarct size limitation by ischaemic preconditioning. Cardiovasc Res 1992; 26: 456-461.
102. Van Belle H: Nucleoside transport inhibition: a therapeutic approach to cardioprotection via adenosine? Cardiovasc Res 1993; 27: 68-76.
103. Mullane K: Acadesine: the prototype adenosine regulating agent for reducing myocardial ischaemic injury. Cardiovasc Res 1993; 27: 43-47.
104. Mei DA, Nithipatikon K, Lasley RD y col: Myocardial preconditioning produced by ischemia, hypoxia, and KATP channel opener: effects of interstitial adenosine in dogs. J Mol Cell Cardiol 1998; 30: 1225-1236.
105. Auchampach J, Gross G: Adenosine A1 receptors, KATP channels and ischemic preconditioning in dogs. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1993; 254: H1327-H1336.
106. Li Y, Kloner RA: The cardioprotective effects of ischemic preconditioning is not mediated by adenosine receptors in rat hearts. Circulation 1993; 87: 1642-1648.
107. Kuzmin AI, Gourine AV, Molosh AI y col: Effects of preconditioning on myocardial interstitial levels of ATP and its catabolites during regional ischemia and reperfusion in the rat. Basic Res Cardiol 2000; 95: 127-136.
108. Sumeray MS, Yellon DM: Myocardial preconditioning. What have we learned? Eur Heart J 1997;18 (Suppl A): A8-A14.
109. Auchampach JA, Gross GJ: Adenosine A1 receptors, KATP channels, and ischemic preconditioning in dogs. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1993; 264: H1327-H1336.
110. Suzuki K, Miura T, Miki T y col: Infarct size limitation by preconditioning is enhanced by dipyridamole administration before but not after preconditioning: evidence for the role of interstitial adenosine level during preconditioning as a primary determinant of cardioprotection. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31: 1-9.
111. Walker D, Walker J, Pugsley W y col: Preconditioning in isolated superfused human muscle. J Mol Cell Cardiol 1995; 27: 1349-1357.
112. Banerjee A, Locke-Winter C, Rogers K y col: Preconditioning against myocardial dysfunction after ischemia and reperfusion by an alpha 1-adrenergic mechanism. Circ Res 1993; 73: 656-670.
113. Bankwala Z, Hale S, Kloner R: Alpha-adrenoceptor stimulation with exogenous noerpinephrine or release of endogenous catecholamines mimics ischemic preconditioning. Circulation 1994; 90: 1023-1028.
114. Schulz R, Cohen MV, Behrends M y col: Signal transduction of ischemic preconditioning. Cardiovasc Res 2001; 181-198.
115. Weselcouch E, Baird A, Sleph P y col: Endogenous catecholamines are not necessary for ischaemic preconditioning in the isolated perfused rat heart. Cardiovasc Res 1995; 29: 126-132.
116. Tsuchida A, Liu Y, Liu GS y col: Alfa 1-adrenergic agonists precondition rabbit ischemic myocardium independent of adenosine by direct activation of protein kinase C. Circ Res 1994; 75: 576-585.
117. Li GC, Vasquez JA, Gallagher KP y col: Myocardial protection with preconditioning. Circulation 1990; 82: 609-619.
118. Wall TM, Sheeby R, Hartman JC: Role of bradykinin in

myocardial preconditioning. J Pharmacol Exp Ther 1994; 2: 681-689.
119. Goto M, Liu Y, Yang X-M y col: Role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts. Circ Res 1995; 77: 611-621.
120. Pan H-L, Chen S-R, Scicli GM y col: Cardiac interstitial bradykinin release during ischemia in enhanced by ischemic preconditioning. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279: H116-H121.
121. Schulz JJ, Hsu A, Gross GJ: Ischemic preconditioning is mediated by a peripheral opioid receptor mechanism in the intact rat heart. J Mol Cell Cardiol 1997; 29: 1355-1362.
122. Miki T, Cohen MV, Downey JM: Opioid receptor contributes to ischemic preconditioning through protein kinase C activation in rabbits. Mol Cell Biochem 1998; 186: 3-12.
123. Schulz R, Gres P, Heusch G: Role of endogenous opioids in ischemic preconditioning but not in short-term hibernation in pigs. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 280: H2175-H2181.
124. Wang G-Y, Wu S, Pei J-M y col: k but no d opioid receptors mediate effects of ischemic preconditioning on both infarct and arrhythmias in rats. Am J Physiol heart Circ Physiol 2001; 280: H584-H591.
125. Schulz JEJ, Hsu AK, Gross GJ: Ischemic preconditioning in the intact rat heart is mediated by d1 but not m or k opioid receptors. Circulation 1998; 97: 1282-1289.
126. Aichison KA, Baxter GF, Awan M y col: Opposing effects of infarction of delta and kappa opioid receptor activation in the isolated rat heart: implications for ischemic preconditioning. Basic Res Cardiol 2000; 95: 1-10.
127. Downey JM: Anti-preconditioning. Basic Res Cardiol 2000; 95: 11.
128. Kato R, Ross S, Foex P: Fentanyl protects the heart against ischaemic injury via opioid receptors, adenosine A1 receptors and KATP channel linked mechanism in rats. Br J Anaesth 2000; 84: 204-214.
129. Li Y, Kloner RA: The cardioprotective effects of ischemic preconditioning are not mediated by prostanoids. Cardiovasc Res 1992; 26: 226-231.
130. Liur GS, Stanley AW, Downey J: Cyclooxygenase products are not involved in protection against myocardial infarction afforded by preconditioning in rabbit. Cyclooxygenase pathway's involvement in preconditioning. Am J Cardiovasc Pathol 1992; 4: 157-164.
131. Chen W, Glasgow W, Murphy E y col: Lipoxygenase metabolism of arachidonic acid in ischemic preconditioning and PKC-induced protection in heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1999; 276: H2094-H2101.
132. Gres P, Schulz R, Jansen J y col: Involvement of endogenous prostaglandins in ischemic preconditioning in pigs. Cardiovasc Res 2002; 55: 626.
133. Vegh A, Papp JG, Parratt JR: Prevention by dexamethasone of the marked antiarrhyhtmic effects of preconditioning induced 20 h after rapid cardiac pacing. Br J Pharmacol 1994; 113: 1081-1082.
134. Wang L: The role of prostaglandins in the antiarrhythmic effect of ischemic preconditioning. J Biomed Sci 2001; 8: 406-410.
135. Camitta MG, Gabel Sa, Chulada P y col: Cyclooxigenase 1 and 2 knockout mice demonstrate increased cardiac ischemia/reperfusion injury but are protected by acute preconditioning. Circulation 2001; 104: 2453-2458.
136. Wang P, Gallagher KP, Downey JM y col: Related articles. Pretreatment with endothelin-1 mimics ischemic preconditioning against infarction in isolated rabbit heart. J Mol Cell Cardiol 1996; 28: 579-588.
137. Erikson JM, Velasco CE: Endothelin 1 and myocardial preconditioning. Am Heart J 1996; 132: 84-90.
138. Liu Y, Tsuchida A, Cohen MV y col: Pretreatment with angiotensin II activates protein kinase C and limits myocardial infarction in isolated rabbit heart. J Mol Cell Cardiol 1995; 27: 885-892.
139. Iliodromitis EK, Vlahakos DV, Bofilis E y col: Angiotensin II fails to induce preconditioning in vivo: the protective role of myocardial strech due to pressure overload. Can J Cardiol 2002; 18: 34-42.
140. Ferrari R: The role of mitochondria in ischemic heart disease. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28 (Suppl 1): s1-s10.
141. Lucchesi BR: Free radicals and tissue injury. Dial Cardiovasc Med 1998; 3: 3-22.
142. Baines CP, Goto M, Cowney JM y col: Oxygen radical released during ischemic preconditioning contribute to cardioprotection in the rabbit myocardium. J Mol Cell Cardiol 1997; 29: 207-216.
143. Das DK, Maulik N, Sato M y col: Reactive oxygen species function as second messenger during ischemic preconditioning of heart. Mol Cell Biochem 1999; 196: 59-67.
144. Hishida M, Maruyama Y, Tanaka R y col: Gai and Gao are target proteins of reactive oxygen species. Nature 2000; 408: 492-495.
145. Tokube K, Kiyosue T, Arita M: Openings of cardiac KATP channel by oxygen free radicals produce by xanthine oxidase reaction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1996; 271: H478-H489.
146. Tillay P, Yang X-M, Critz SD y col: Opening of mitochondrial KATP channels triggers the preconditioned state by generating free radicals. Circ Res 2000; 87: 460.
147. Lochner A, Genade S, Tromp E y col: Role of cyclic nucleotide phosphodiesterases in ischemic preconditioning. Mol Cell Biochem 1995; 186: 169-175.
148. Depré C, Fiérain L, Hue L: Activation of nitric oxide synthase by ischaemia in the perfused heart. Cardiovasc Res 1997; 33: 82-87.
149. Lochner A, Marais E, Genade S y col: Nitric oxide: a trigger for classic preconditioning? Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279: H2752-H2765.
150. Nakano A, Liu GS, Heusch G y col: Exogenous nitric oxide can trigger a preconditioned state through a free radical mechanism, but endogenous nitric oxide is not a trigger for classic ischemic preconditioning. J Mol Cell Cardiol 2000; 32: 725-733.
151. Post H, Schulz R, Behrends M y col: No involvement of endogenous nitric oxide in classical ischemic preconditioning in swine. J Mol Cell Cardiol 2000; 32: 725-733.
152. Lu HR, Remeysen P, Clerck F: Does the antiarrhytmic effect of ischemic preconditioning in rats involve the L-arginine nitric oxide pathway? J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25: 524-530.
153. Sun W, Wainright CL: The role of nitric oxide in modulating ischaemia-induced arrhythmias in rats. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29: 554-562.
154. Weselcouch EO, Baird AJ, Sleph P y col: Inhibition of nitric oxide syntesis does not affect ischemic preconditioning in isolated perfused rat hearts. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1995; 268: H242-H249.
155. Woolfson RG, Patel VC, Neild GH y col: Inhibition of nitric oxide synthesis reduces infarct size by an adenosine-dependent mechanism. Circulation 1995; 91: 1545-1551.
156. Bilinska M, Maczewski M, Beresewicz A: Donors of nitric oxide mimic effects of ischaemic preconditioning on reperfusion induced arrhythmias in isolated rat hearts. Mol Cell Biochem 1996; 160-161: 265-271.
157. Csonka C, Szilvássy Z, Fülöp F y col: Classic preconditioning decreases the harmful accumulation of nitric oxide during ischemia and reperfusion in rat hearts. Circulation 1999; 100: 2260-2266.
158. Thornton J, Liu G, Downey J: Pretreatment with pertussis toxin blocks the protective effects of preconditioning: evidence for a G-protein mechanism. J Mol Cell Cardiol 1993; 25: 311-320.

159. Scultz JEJ, Hsu AK, Nagase H y col: TAN-67 a d1-opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation og Gi/o proteins and KATP channels. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1998; 45: H909-H914.
160. Lawson C, Coltart D, Hearse D: The antiarrhythmic action of ischaemic preconditioning in rat hearts does not involve functional Gi proteins. Cardiovasc Res 1993; 681-687.
161. Liu Y, Downey J: Preconditioning against infarction in the rat heart does not involve a pertussis toxin sensitive G protein. Cardiovasc Res 1993; 27: 608-611.
162. Fleming J, Wisler P, Watanabe A: Signal transduction by G proteins in cardiac tissues. Circulation 1992; 85: 419-433.
163. Ytrehus K, Liu Y, Downey JM: Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation. Am J Phyisol Heart Circ Physiol 1994; 266: H1145-H1152.
164. Yang XM, Sato H, Downey JM y col: Protection of ischemic preconditioning is dependent upon a critical timing sequence of protein kinase C activation. J Mol Cell Cardiol 1997; 29: 991-999.
165. Speechly-Dick M, Mocamu M, Yellon D: Protein kinase C. Its role in ischemic preconditioning in the rat. Circ Res 1994; 75: 586-590.
166. Kitakaze M, Funaya H, Minamino T y col: Role of protein kinase C-a in activation of ecto-5'nucleotidase in the preconditioned canine myocardium. Biochem Biophys Res Commun 1997; 239: 171-175.
167. Vahlhaus C, Schulz R, Post H y col: No prevention of ischemic preconditioning by the protein kinase C inhibitor staurosporine in swine. Circ Res 1996; 9: 407-414.
168. Disatnik MH, Buraggi G, Mochly-Rosen D: Localization of protein kinase C isozymes in cardiac myocytes. Exp Cell Res 1994; 210: 287-297.
169. Liu Y, Ytrehus K, Downey J: Evidence that translocation of protein kinase C is a key event during ischemic preconditioning of rabbit myocardium. J Mol Cell Cardiol 1994; 26: 661-668.
170. Mitchell M, Meng X, Ao L y col: Preconditioning of isolated rat heart is mediated by protein kinase C. Circ Res 1995; 76: 73-81.
171. Bogoyevitch M, Parker P, Sugden P: Characterization of protein kinase C expression in adult rat heart. Circ Res 1993; 72: 757-767.
172. Ping P, Zhang Y, Tang XL y col: Ischemic preconditioning induces selective translocation of protein kinase C isoforms e and h in the heart of conscious rabbits without subcellular redistribution of total protein kinase C activity. Circ Res 1997; 81: 404-414.
173. Yoshida KI, Kawamura S, Mizukami Y y col: Implication of protein kinase C-a, d and e isoforms in ischemic preconditioning in perfused rat hearts. J Biochem 1997; 122: 506-511.
174. Gray MO, Karliner JS, Mochly-Rosen D: A selective e-protein kinase C antagonist inhibits protection of cardiac myocytes from hypoxia-induced cell death. J Biol Chem 1997; 272: 30945-30951.
175. Liu GS, Cohen MV, Mochly-Rosen D y col: Protein kinase C-e is responsible for the protection of preconditioning in rabbit cardiomyocytes. J Mol Cell Cardiol 1999; 31: 1937-1948.
176. Baines CP, Wang L, Cohen MV y col: Protein tyrosine kinase is downstream of protein kinase C for ischemic preconditioning's anti-infarct effect in the rabbit heart. J Mol Cell Cardiol 1998; 30: 383-392.
177. Vahlhaus C, Schulz R, Post H y col: Prevention of ischemic preconditioning only by combined inhibition of protein kinase C and protein tirosine kinase in pigs. J Mol Cell Cardiol 1998; 30: 197-209.
178. Tanno M, Tsuchida A, Nozawa Y y col: Roles of tirosine kinase and protein kinase C in infarct size limitation by repetitive ischemic preconditioning in the rat. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 345-352.
179. Kitakaze M, Node K, Asanuma H y col: Protein tyrosine kinase is not involved in the infarct size limiting effect of ischemic preconditioning in canine hearts. Circ Res 2000; 87: 305-308.
180. Michel MC, Li Y, Heusch G: Mitogen-activated protein kinases in the heart. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 2001; 363: 245-266ç
181. Nakano A, Baines CP, Kim SO y col: Ischemic preconditioning activates MAPKAPK2 in the isolated rabbit heart. Evidence for involvement of p38 MAPK. Circ Res 2000; 86: 144-151.
182. Maulik N, Watanabe M, Zu YL y col: Ischemic preconditioning triggers the activation of MAP kinases and MAPKAP kinase 2 in rat hearts. FEBS Lett 1996; 396: 233-237.
183. Behrends M, Schulz R, Post H y col: Inconsistent relation of MAPK activation to infarct size reduction by ischemic preconditioning in pigs. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279: H1111-H1119.
184. Marais E, Genade S, Huisamen B y col: Activation of p38 MAPK induced by a multicycle ischaemic preconditioning protocol is associated with attenuated p38 MAPK activity during sustained ischaemia and reperfusion. J Mol Cell Cardiol 2001; 33: 769-778.
185. Sanada S, Kitakaze M, Papst PJ y col: Role of phasic dynamism of p38 mitogen-activated protein kinase activation in ischemic preconditioning of the canine heart. Circ Res 2001; 88: 175-180.
186. Murry CE, Richard VJ, Reimer KA y col: Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic epidose. Circ Res 1990; 66: 913-931.
187. Kida M, Fujiwara H, Ishida M y col: Ischemic preconditioning preserves creatine phosphate and intracellular pH. Circulation 1991; 84: 2495-2503.
188. Vourinen K, Ylialo K, Peuhkurinen K y col: Mechanisms of ischemic preconditioning in rat myocardium. Roles of adenosine, cellular energy state, and mitochondrial F1F0-ATPase. Circulation 1995; 91: 2810-2818.
189. Kollocassides KG, Seymor AM, Galinanes M y col: Paradoxical effect of ischemic preconditioning on ischemic contracture: NMR studies of energy metabolism and intracellular pH in the rat heart. J Mol Cell Cardiol 1996; 28: 1045-1057.
190. Cave AC, Hearse DJ: Ischemic preconditioning and contractile function: studies with normothermic and hypotermic global ischaemia. J Mol Cell Cardiol 1992; 24: 1113-1123.
191. Kobara M, Tatsumi T, Matoba S y col: Effect of ischemic preconditioning on mitochondrial oxidative phosphorylation and high energy phosphates in rat hearts. J Mol Cell Cardiol 1996; 28: 417-428.
192. Wolfe CL, Sievers RE, Visseren FLJ y col: Loss of myocardial protection after preconditioning correlates with the time course of glycogen recovery within the preconditioned segment. Circulation 1993; 87: 881-892.
193. McNulty PH, Darling A, Whiting JM: Glycogen depletion contributes to ischemic preconditioning in the rat heart in vivo. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1996; 271: K2283-H2289.
194. Weinbrenner C, Wang P, Downey JM: Loss of glycogen during preconditioning is not a prerequisite for protection of the rabbit heart. Basic Res Cardiol 1996; 91: 374-381.
195. Schafer S, Carr LJ, Prussel E y col: Effects of glycogen on ischemic injury in isolated rat hearts: insights into preconditioning. Am J Physiol Heart Cir Physiol 1995; 268: H935-H944.
196. Steenbergen C, Perlman ME, Londom RE y col: Mechanism of preconditioning: ionic alterations. Circ Res 1993; 131: 1106-1112.
197. Yelon DM, Baxter GF, García-Dorado D y col: Ischemic preconditioning: present position and future directions. Car-

diovasc Res 1998; 37: 21-33.
198. Lazdunski M, Frelin C, Vigne P: The sodium/hydrogen exchange system in cardiac cells: its biochemical and pharmacological properties and its role in regulating internal concentrations of sodium and internal pH. J Mol Cell Cardiol 1985; 17: 1029-1042.
199. Avkiran M: Rational basis for use of sodium-hydrogen exchange inhibitors in myocardial ischemia. Am J Cardiol 1999; 83: 10G-18G.
200. Avkiran M: Protection of the myocardium during ischemia and reperfusion. Na^+/H^+ exchange inhibition versus ischemic preconditioning. Circulation 1999; 100: 2469-2472.
201. Yokoyama H, Yasutake M, Avkiran M: a1-adrenergic stimulation of sarcolemmal Na^+/H^+ exchanger activity in rat ventricular myocytes: evidence for selective mediation by the a_{1A}-adrenoceptor subtype. Circ Res 1998; 82: 1078-1085.
202. Rehring TF, Shapiro JI, Cain BS y col: Mechanisms of pH preservation during global ischemia in preconditioned rat heart: role for PKC and NHE. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1998; 275: H805-H813.
203. Gottlieb RA, Groul DL, Zhu JY y col: Preconditioning in rabbit cardiomyocytes: role of pH, vacuolar proton ATPase, and apoptosis. J Clin Invest 1996; 97: 2391-2398.
204. Shipolini AR, Yokoyama H, Galiñanes M y col: Na^+/H^+ exchanger activity does not contribute to protection by ischemic preconditioning in the isolated rat heart. Circulation 1997; 96: 3617-3625.
205. Przyklenk K, Hata K, Kloner RA: Is calcium a mediator of infarct size reduction with preconditioning in canine myocardium? Circulation 1997; 96: 1305-1312.
206. Ramasamy R, Liu H, Anderson S y col: Ischemic preconditioning stimulates sodium and proton transport in isolated rat hearts. J Clin Invest 1995; 96: 1464-1472.
207. Bugge E, Ytrehus K: Inhibition of sodium-hydrogen exchange reduces infarct size in the isolated rat heart: a protection additive to ischaemic preconditioning. Cardiovasc Res 1995; 29: 269-274.
208. Munch-Ellingsen J, Lokebo JE, Bugge E y col: Equal reduction in infarct size by ethylisopropyl-amiloride pretreatment and ischemic preconditioning in the in situ rabbit heart. Mol Cell Biochem 1998; 186: 13-18.
209. Sato H, Miki T, Vallabhapurapu RP y col: The mechanism of protection from 5(N-ethyl-N-isopropyl) amiloride differs from that of ischemic preconditioning in rabbit heart.
210. Gumina RJ, Buerger E, Eickmeier C y col: Inhibition of the Na^+/H^+ exchanger confers greater cardioprotection against 90 minutes of myocardial ischemia than ischemic preconditioning in dogs. Circulation 1999; 98: 2519-2526.
211. Mosca SM, Cingolani HE: Comparison of the protective effects of ischemic preconditioning and the Na^+/H^+ exchanger blockade. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol 2000; 362: 7-13.
212. Nakai Y, Horimoto H, Mieno S y col: Na(+)/H(+) exchanger inhibitor HOE642 offers myoprotection in senescent myocardium independent of ischemic preconditioning mechanisms. Eur Surg Res 2002; 34: 244-250.
213. Das DK, Engelman RM, Kimura K: Molecular adaptation of cellular defences following preconditioning of the heart by repeated ischemia. Cardiovasc Res 1993; 27: 578-584.
214. Heads RJ, Lachtman DS, Yellon DM: Differential stress protein mRNA expression during early ischemic preconditioning in the rabbit heart and its relationship to adenosine receptor function. J Mol Cell Cardiol 1995; 27: 2133-2148.
215. Matsumaya N, Leavens JE, McKinnon D y col: Ischemic but not pharmacological preconditioning requires protein synthesis. Circulation 2000; 102 (Suppl III): III312-III318
216. Thornton J, Striplin S, Liu GS y col: Inhibition of protein synthesis does not block myocardial protection afforded by preconditioning. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1990; 259: H1822-H1825.
217. Rowland RT, Meng X, Cleveland Jr JC y col: Cardioadaptation induced by cyclic ischemic preconditioning is mediated by translational regulation of de novo protein synthesis. J Surg Res 1997; 71: 155-160.
218. Freshney NW, Rawlinson L, Guesdon F y col: Interleukin-1 activates a novel protein kinase cascade that results in the phosphorylation of hsp27. Cell 1998; 78: 1039-1049.
219. Rouse J, Cohen P, Trigon S y col: A novel kinase cascade triggered by stress and heat shock that stimulates MAPKAP kinase-2 and phosphorylation of the small heat shock proteins. Cell 1994; 78: 1027-1037.
220. Stokoe D, Engel K, Campbell DG y col: Identification of MAPKAP kinase-2 as a major enzyme responsible for the phosphorylation of the small mammalian heat shock proteins. GEBS Lett 1992; 313: 307-313.
221. Landry J, Huot J: Modulation of actin dynamics during stress and physiological stimulation by a signaling pathway involving p38 MAP kinase and heat shock protein 27. Biochem Cell Biol 1995; 73: 703-707.
222. Guay J, Lambert H, Gingras-Breton G y col: Regulation of actin filament dynamics by p38 MAP kinase-mediated phosphorylation of heat shock protein 27. J Cell Sci 1997; 110: 357-368.
223. Huot J, Houle F, Spitz DR y col: HSP27 phosphorylation-mediated resistance against actin fragmentation and cell death induced by oxidative stress. Cancer Res 1996; 56: 273-279.
224. Ganote C, Armstrong S: Ischaemia and the myocyte cytoskeleton: review and speculation. Cardiovasc Res 1993; 27: 1387-1403.
225. Martin JL, Mestrit R, Hilal-Dandan R y col: Small heat shock proteins and protection against ischemic injury in cardiac myocytes. Circulation 1997; 96: 4343-4348.
226. Armstrong SC, Delacey M, Ganote CE: Phosphorylation state of hsp27 and p38 MAPK during preconditioning and protein phosphatase inhibitor protection of rabbit cardiomyocites. J Mol Cell Cardiol 1999; 31: 961-971.
227. Eaton P, Awad WI, Miller JIA y col: Ischemic preconditioning: a potential role for constitutive low molecular weight stress protein translocation and phosphorylation. J Mol Cell Cardiol 2000; 32: 961-971.
228. Sakamoto K, Urushidani T, Nagao T: Translocation of hsp27 to sarcomere induced by ischemic preconditioning in isolated rat hearts. Biochem Biophys Res Commun 2000;269: 137-142.
229. Baines CP, Liu GS, Birincioglu M y col: Ischemic preconditioning depends on interaction between mitochondrial KATP channels and actin citoskeleton. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1999; 276: H1361-H1368.
230. Furukawa T, Yamane T-I. Katayama Y y col: Functional linkage of the cardiac ATP sensitive K^+ channel to the actin cytoskeleton. Flugers Arch 1996; 431: 504-512.
231. Terzic A, Kurachi Y: Actin microfilament disrupts enhance KATP channel opening in patches form guinea-pig cardiomyocytes. J Physiol 1996; 492: 395-404.
232. Meldrum DR, Dinarello CA, Shames BD y col: Ischemic preconditioning decreases postischemic myocardial tumor necrosis factor-a production. Potential ultimate effector mechanism of preconditioning. Circulation 1998; 98 (Suppl): II214-II219.
233. Belosjorow S, Schulz R, Dorge H y col: Endotoxin and ischemic preconditioning: TNF-a concentration and myocardial infarct development in rabbits. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1999; 277: H2470-H2475.
234. Li D, Zhao L, Liu M y col: Kinetics of tumor necrosis factor a in plasma and the cardioprotective effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor a in acute myocardial infarction. Am Heart J 1999; 137: 1145-1152.
235. Noma A: ATP-regulated K channels in cardiac muscle. Nature 1983; 305: 147-148.

236. Grover GJ, Garlid KD: ATP-sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology. J Mol Cell Cardiol 2000; 32: 677-695.
237. O'Rourke B: Myocardial KATP channels in preconditioning. Circ Res 2000; 87: 845.
238. Gomma AH, Purcell HJ, Fox KM: Potassium channel openers in myocardial ischaemia: therapeutic potential of nicorandil. Drugs 2001; 61: 1705-1710.
239. del Valle HF, Lascano EC, Negroni JA y col: Glibenclamide effects on reperfusion-induced malignant arrhythmias and left ventricular mechanical recovery from stunning in conscious sheep. Cardiovascular Research 2001; 50: 474-485.
240. Lascano EC, del Valle HF, Negroni JA y col: Role of ATP dependent potassium channels in the protection against ischemia-reperfusion damage in conscious sheep. LA Arch Cardiovasc Sci (Latin American Archives of Cardiovascular Sciencies) 2001; 2: 37-46.
241. Lascano EC, Negroni JA, del Valle HF: Ischemic shortening of action potential duration as a result of KATP channel opening attenuates myocardial stunning by reducing calcium influx. Mol Cell Biochem 2002; 236: 53-61.
242. del Valle HF, Lascano EC, Negroni JA: Ischemic preconditioning protection against stunning in conscious diabetic sheep: role of glucose, insulin, sarcolemmal and mitochondrial KATP channels. Cardiovasc Res 2002; 55: 642-659.
243. del Valle HF, Negroni JA, Lascano EC: Calcium channel blockade reduces glibenclamide-induced deletereous effects on arrhythmia appearance and diastolic function in conscious sheep (Abstract). European Heart Journal (en prensa).
244. del Valle HF, Lascano EC, Negroni JA y col: Absence of ischemic preconditioning protection in diabetic sheep hearts: role of sarcolemmal KATP channel disfunction. Mol Cell Biochem 2002 (en prensa).
245. Lascano EC, Negroni JA, del Valle HF y col: Participación de los canales de potasio dependientes de ATP en el mecanismo de precondicionamiento. Rev Fed Arg Cardiol 2002; 31: 91-99.
246. Sato T, Sasaki N, Seharaseyon J y col: Selective pharmacological agents implicate mitochondrial but nor sarcolemmal KATP channels in ischemic cardioprotection. Circulation 2000; 101: 2418-2423.
247. Toyoda Y, Friehs I, Parker RA y col: Differential role of sarcolemmal and mitochondrial KATP channels in adenosine-enhanced ischemic preconditioning. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279: H2694-H2703.
248. Sanada S, Kitakaze M, Asanuma H y col: Role of mitochondrial and sarcolemmal KATP channels in ischemic preconditioning of the canine heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 280: H256-H263.
249. Pagel PS, Krolikowski FK, Mraovic B y col: The role of mitochondrial and sarcolemmal KATP channels in canine ethanol-induced preconditioning in vivo. Anesth Analg 2002; 94: 841-848.
250. Auchampach JA, Maruyama M, Cavero I y col: The new K^+ channel opener aprikalim (RP25891) reduces experimental infarct size in dogs in the absence of hemodynamic changes. J Pharmacol Exp Ther 1991; 259: 961-967.
251. Auchampach JA, Maruyama M, Cavero I y col: Pharmacological evidence for a role of ATP-dependent potassium channels in myocardial stunning. Circulation 1992; 86: 311-319.
252. Gross GJ, Auchampach JA: Blockade of ATP-sensitive potassium channel prevents myocardial preconditioning in dogs. Circ Res 1992; 70: 223-233.
253. Gross GJ: The role of mitochondrial KATP channels in cardioprotection. Basic Res Cardiol 2000; 95: 280-284.
254. D'hahan N, Moreay C, Prost AL y col: Pharmacological plasticity of cardiac ATP-sensitive potassium channels toward diazoxid revealed by ADP. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 12162-12167.
255. Birincioglu M, Yang XM, Critz SD y col: S-T segment voltage during sequential coronary occlusions is an unreliable marker of preconditioning. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1999; 277: H2435-H2441.
256. Bernardo NL, Okubo S, Maaieh M y col: Delayed preconditioning with adenosine is mediated by opening of ATP sensitive K^+ channels in rabbit heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1999; 277: H128-H135.
257. Gros GJ, Fryer RM: Mitochondrial KATP channels. Triggers or distal effectors of ischemic or pharmacological preconditioning? Circ Res 2000; 87: 4431-433.
258. Pain T, Yang XM, Critz SD y col: Opening of mitochondrial KATP channels triggers the preconditioned state by generating free radicals. Circ Res 2000; 87: 460-466.
259. Forbes RA, Steenbergen C, Murphy E: Diazoxide-induced cardioprotection requires signaling through a redox-sensitive mechanism. Circ Res 2001; 88: 802-809.
260. Van Winkle DM, Kuzume K, Dote K y col: Infarct limitation by protein kinase C (PKC) is attenuated by blockade of ATP-sensitive potassium (KATP) channels. J Mol Cell Cardiol 1995; 27: A142.
261. Nichols CG, Ripoll C, Lederer WJ: ATP-sensitive potassium channel modulation of guinea pig ventricular action potential and contraction. Circ Res 1991; 68: 280-287.
262. Schulz R, Rose J, Heusch G: Involvement of activation of ATP-dependent potassium channels in ischemic preconditioning in swine. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1994; 267: H1341-H1352.
263. Cole WC, Mc Pherson CD, Sontag D: ATP-regulated K^+ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. Circ Res 1991; 69: 571-581.
264. Shigematsu S, Sato T, Abe T y col: Pharmacological evidence for the persistent activation of ATP-sensitive K^+ channels in early phase of reperfusion and its protective role against myocardial stunning. Circulation 1995; 92: 2266-2275.
265. Yao Z, Gross GJ: Effects of the KATP channel opener bimakalim on coronary blood flow, monophasic action potential duration and infarct size in dogs. Circulation 1994; 89: 1769-1775.
266. Grover GJ, D'Alonso AJ, Parham CS y col: Cardioprotection with the KATP opener cromakalim is not correlated with ischemic myocardial action potential duration. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26: 145-152.
267. Garlid KD: Cation transport in mitochondria: the potassium cycle. Biochem Biophys Acta 1996; 1275: 123-126.
268. Beavis AD: Properties of the inner membrane anion channel in intact mitochondria. J Bionerg Biomembr 1992; 24: 77-90ç
269. Holmuhamedov EL, Wang L, Terzic A: ATP-sensitive K^+ channel openers prevent Ca^{2+} overload in rat cardiac mitochondria. J Physiol (Lond) 1995; 519: 347-360.
270. Vanden Hoek TL, Becker LB, Zhao Z y col: Reative oxygen species released from mitochondria during brief hypoxia induced preconditioning in cardiomyocytes. J Biol Chem 1998; 273: 18092-18098.

Bloqueo auriculoventricular completo en niños

OSCAR A. PELLIZZON

El bloqueo auriculoventricular completo (BAVC) en niños es una entidad poco frecuente (1 de cada 11.000 niños nacidos vivos). Puede ser adquirido (cirugías o miocarditis) o congénito. La incidencia de BAVC quirúrgico es baja y se produce por trauma sobre el nódulo auriculoventricular o sobre el haz de His. La recomendación habitual es observar al paciente, y si el BAVC no se resuelve se debe implantar un marcapasos en forma definitiva. El BAVC congénito puede presentarse tanto en corazones normales como en cardiopatías congénitas. En cuanto a su etiología, puede ser secundario a un desarrollo anormal del nódulo auriculoventricular o a una destrucción del sistema de conducción normal. También puede estar asociado con anormalidades del colágeno materno. Actualmente, con el advenimiento de la biología molecular, se están reconociendo los mecanismos electrofisiológicos del BAVC, que estarían relacionados con la inhibición de las corrientes de calcio. En la niñez, los pacientes generalmente son asintomáticos, pero en el largo plazo la mayoría necesita un marcapasos definitivo tipo DDD (R).

Rev Fed Arg Cardiol 2003; 32: 400-405

El bloqueo auriculoventricular completo (BAVC) en los niños es una entidad poco frecuente, pero cuando aparece debemos tomar decisiones que tendrán su impacto sobre toda la vida del paciente. Por ello, debemos conocer adecuadamente a esta anomalía, para que esas decisiones sean correctas..

El BAVC puede ser dividido en dos tipos: adquirido y congénito.

BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR COMPLETO ADQUIRIDO

Las correcciones quirúrgicas de las cardiopatías congénitas están comúnmente asociadas con daño en el haz de His o en el nódulo auriculoventricular (NAV).[1] La incidencia de BAVC quirúrgico es relativamente baja (3%-4%) y particularmente vista en las correcciones de comunicaciones interventriculares (Figura 1), tetralogía de Fallot o defectos del canal AV. El BAVC quirúrgico *transitorio* debe ser separado del BAVC *permanente*. El transitorio se produce intraoperatoriamente o en el postoperatorio inmediato, como resultado del trauma sobre el NAV o el haz de HIS. En estas circunstancias la conducción mejora dentro de las 2 semanas de la cirugía.[2] Si el NAV y/o el haz de His está comprometido en la reparación quirúrgica, el BAVC no resuelve.

El BAVC postquirúrgico de aparición tardía está asociado con síncope o muerte. Los factores predisponentes en estos casos son la presencia de bloqueo completo de rama derecha asociado con hemibloqueo anterior izquierdo.[3] Otra causa importante de BAVC es la miocarditis, pero esta alteración suele ser temporaria y dura menos de 1 semana, aunque en algunos pacientes puede quedar en forma definitiva. La fiebre reumática también ocasiona BAVC. La ablación por radiofrecuencia puede ser otra forma de provocar BAVC, aunque su incidencia es muy baja (1%).[4]

Evaluación diagnóstica y tratamiento

La recomendación habitual es observar al paciente durante 2 semanas como mínimo antes de tomar la decisión de implantar un marcapasos. Si el paciente tiene un ritmo estable de la unión AV, adecuado para la edad y asintomático, usualmente implantamos un marcapasos transitorio a demanda y controlamos al paciente con un monitor. Es importante evaluar diariamente el umbral de estimulación del marcapasos ya que se incrementa con

Jefe Sección Arritmias. Cátedra de Patología Médica 1 (Area Cardiología). Carrera de Especialistas en Cardiología, Facultad de Ciencias Médicas, UNR. Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Niños "Víctor J. Vilela". Instituto Gamma.

Dirección postal: Oscar A. Pellizzón. Ocampo 1969. 2000 Rosario. Santa Fe. Argentina.

e-mail: opelliz@fmedic.unr.edu.ar



Figura 1. Bloqueo auriculoventricular completo permanente postquirúrgico. Niña de 3 años, con una comunicación interventricular de gran tamaño; en la corrección de la misma se produce esta complicación. Se observa en DII (doble voltaje) ritmo sinusal con disociación AV completa y ritmo de la unión AV. Después de 2 semanas de observación, la conducción AV no se restableció. Se decidió el implante de un marcapasos definitivo.

el tiempo. La infusión de isoproterenol es útil cuando el marcapasos falla o no se puede implantar. En algunos pacientes la conducción AV puede mejorar; en esos casos realizamos un monitoreo electrocardiográfico de 24 horas para observar si es permanente o transitoria. Ningún niño con BAVC adquirido permanente debe egresar del hospital sin un marcapasos definitivo. Los marcapasos deben ser implantados por vía epicárdica o endocavitaria.

BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR COMPLETO CONGENITO

El BAVC congénito (BAVCC) fue descripto por Morquio en 1901 en una familia de 8 niños, de los cuales 5 tenían pulsos muy lentos e irregulares.[5] Pero recién en 1972 se realizó el primer estudio cooperativo de pacientes con BAVCC, estableciéndose que la incidencia es de 1 cada 22.000 niños nacidos vivos.[6] Con el progreso tecnológico, en la actualidad el BAVCC puede ser diagnosticado con precocidad (en la decimosexta semana de gestación) y su incidencia sería de 1 cada 11.000 niños.[7] El BAVCC es una forma muy infrecuente de BAV. Su prevalencia es del 3%-4% de todas las formas de BAV de tercer grado.[8]

Etiología

Hay varias teorías acerca de la etiología del BAVCC. Se ha postulado que puede ser secundario a un desarrollo embrionario del NAV anormal o a la destrucción del sistema de conducción normal. Lev[9] estudió el sistema de conducción de estos pacientes y encontró tres procesos patológicos: 1) falta de comunicación entre la aurícula y la parte más periférica del sistema de conducción; 2) interrupción del NAV y del haz de His; 3) cambios patológicos en un sistema de conducción aberrante.

El BAVCC puede producirse en asociación con anormalidades del colágeno (manifiestas o subclínicas) de la madre.[10] Hay una clara asociación entre los anticuerpos SSA/Ro o SSB/La en la madre y el desarrollo de BAVC en el niño.[11] A pesar del pensamiento de que los anticuerpos maternales estaban primariamente dirigidos al sistema de conducción fetal, Taylor y colaboradores[12] demostraron que los anticuerpos reaccionan contra todo el tejido miocárdico y no están dirigidos específicamente al tejido de conducción. La naturaleza difusa de esta reacción explica el hallazgo de miocardiopatía en algunos pacientes con BAVCC aislado. El BAVCC puede ser visto en corazones absolutamente normales, como así también en pacientes con cardiopatías congénitas.[9] Antes del advenimiento de la detección fetal, entre el 30% y el 37% de los BAVCC estaban asociados con alguna forma de cardiopatía congénita, siendo la L-transposición de las grandes arterias ("transposición corregida") el defecto anatómico más frecuente.[6,13]

Actualmente, como el diagnóstico de BAVCC se realiza en la etapa prenatal, una cardiopatía congénita se encuentra hasta en el 53% de los fetos. En este grupo, el defecto más común es el isomerismo auricular izquierdo. La mayoría de los niños que presentan esta alteración y BAVCC también tienen un defecto septal.[14]

Otras etiologías de BAVCC incluyen miocarditis, tumores (como el mesotelioma) y pacientes con el síndrome de QT largo.[15]

Bases iónicas y moleculares

En la actualidad, con el advenimiento de la Biología Molecular, se están reconociendo los mecanismos electrofisiológicos del BAVCC. Alexander y colaboradores[16] demostraron, a nivel experimental, que la fracción IgG del anti-SSA/Ro SSB/La acortaba la repolarización del potencial de acción en el conejo neonato. Además, García y colaboradores[17] señalaron que el anti-SSA/Ro inhibía las corrientes de calcio tipo L ($I_{Ca\text{-}L}$) en el miocito ventricular aislado. También los anticuerpos maternos pueden inducir BAVC en la preparación de Langendorff debido a la inhibición de las corrientes de calcio, responsables de la electrogénesis del NAV.

De particular interés es el hecho de que algunas de las muertes de niños con BAVCC parecen estar relacionadas con la insuficiencia cardíaca, aun en aquellos con un marcapasos permanente. Esta situación es probable porque los anticuerpos de la madre inhiben las $I_{Ca\text{-}L}$ del miocardio, alterando la

contractilidad. Una intrigante cuestión es por qué los anticuerpos anti-SSA/Ro SSB/La circulantes de la madre no producen en ella BAVC. Las hipótesis serían: 1) que la densidad de I_{Ca-L} en la madre es mayor que en el corazón fetal; 2) que el corazón fetal contiene mayor cantidad de SSA/Ro (en mg) que el adulto; 3) la posibilidad de que moléculas reguladoras de la superficie celular fetal puedan estar disminuidas; 4) la existencia, en la madre, de factores hormonales protectores.[18]

Historia natural

La historia natural de los pacientes con BAVCC está determinada por la presencia de la cardiopatía congénita asociada y por el momento en que se hace el diagnóstico. En una serie de pacientes con BAVCC y cardiopatía, solamente el 14% sobrevivió al período neonatal, comparado con el 85% de sobrevida en pacientes con BAVCC aislado.[14] La mortalidad total en pacientes sin cardiopatía es del 5%-8%, mientras que en aquellos con alteraciones estructurales es del 29%-40%.[6]

Desafortunadamente, hay pocos datos en pacientes adultos con cardiopatía, y la mayoría de nuestros conocimientos están basados en series pequeñas y casos aislados.[19-22] Pordon y colaboradores[19], de la Cleveland Clinic, revisaron 14 casos con BAVCC con un seguimiento de 25 años (rango: 20-32 años). Diez pacientes no tenían cardiopatía y 4 tenían diferentes grados de cardiopatías congénitas. Los pacientes fueron evaluados con relación a los síntomas. Recibieron un marcapasos siete pacientes, con edades que oscilaron entre los 15 y los 38 años (edad media: 25 años). Todos los pacientes tuvieron una vida productiva normal. Recientemente, Millán y colaboradores[23] publicaron un estudio sobre la historia natural y la evolución en 67 pacientes con BAVCC y un seguimiento de 94 meses. La edad media de los pacientes fue 15 años (rango: 2 meses a 43 años). El 90% presentaba cardiopatía y la mortalidad fue del 4,4% por arritmias letales y muerte súbita.

Cuadro clínico

Generalmente, durante la niñez los pacientes están asintomáticos, pero el 50% de ellos desarrollará síntomas en la edad adulta y el 10% morirá prematuramente. En el seguimiento, estos pacientes pueden desarrollar insuficiencia mitral, siendo su etiología desconocida y pudiendo ocurrir hasta en el 10% de los casos.[22]

En el estudio más numeroso sobre BAVCC en adultos, Millán y colaboradores[23], del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" de México, evaluaron el cuadro clínico de 67 pacientes entre 1944 y 1998. De estos pacientes, 50 tuvieron síntomas (74,6%); los restantes 17 fueron asintomáticos (25,4%). En promedio, los síntomas aparecieron a los 14,4 ± 10,6 años. De los pacientes sintomáticos, el 42% tuvo disnea y el 38% presentó síncope en por lo menos una ocasión; el 12% manifestó palpitaciones y el 22% presíncope. Al 31,1% de los pacientes se les implantó un marcapasos; estos permanecieron asintomáticos en el 80% de los casos durante un seguimiento a 8 años, y en el 20% los síntomas continuaron (3 con mareos y 1 con disnea).

Metodología diagnóstica

Electrocardiograma. El ECG es el método más simple y de fácil acceso para realizar diagnóstico de BAVCC (Figura 2). Se utiliza para determinar la frecuencia cardíaca (FC) de reposo, la calidad del ritmo de escape, y para medir el intervalo QT corregido. La FC promedio en reposo es de 40-60 lat/min y va disminuyendo con el aumento de la edad.[22,24] El ancho del QRS ha sido utilizado para inferir la estabilidad del ritmo de escape subyacente; la presencia de un ritmo con un QRS ancho se interpreta como un marcapasos inestable. A pesar de esta asunción, los estudios no pudieron demostrar que aumentaba el riesgo de síncope o de mortalidad en ausencia de cardiopatía.[24] Se ha informado que el QT corregido prolongado se produce en el 7%-22% de los pacientes y tiene pronóstico desfavorable.[18]

Test del ejercicio. La ergometría ha probado algunos resultados interesantes y conflictivos. Un importante número de pacientes (hasta el 90% en algunos estudios) puede tener un test del ejercicio normal, especialmente aquellos sin cardiopatía. Se pueden producir extrasístoles ventriculares durante el ejercicio en el 50%-70% de los pacientes, pero su implicancia pronóstica es poco clara.[22,24,25] El ejercicio sirve también para observar la respuesta cronotrópica del nódulo sinusal, lo cual puede decidir el tipo de marcapasos a implantar.

Ecocardiografía. Un estudio longitudinal realizado entre el Departamento de Cardiología Pediátrica del *Texas Heart Institute* y el *Children's Hospital* de Boston examinó la geometría, función y estrés parietal del ventrículo izquierdo, encontrando que estaba moderadamente dilatado pero con geometría normal y función sistólica aumentada. El grado de dilatación y la función ventricular izquierda no cambiaron con la edad del paciente.[29]

Monitoreo electrocardiográfico ambulatorio. Pocos estudios han utilizado al Holter para observar

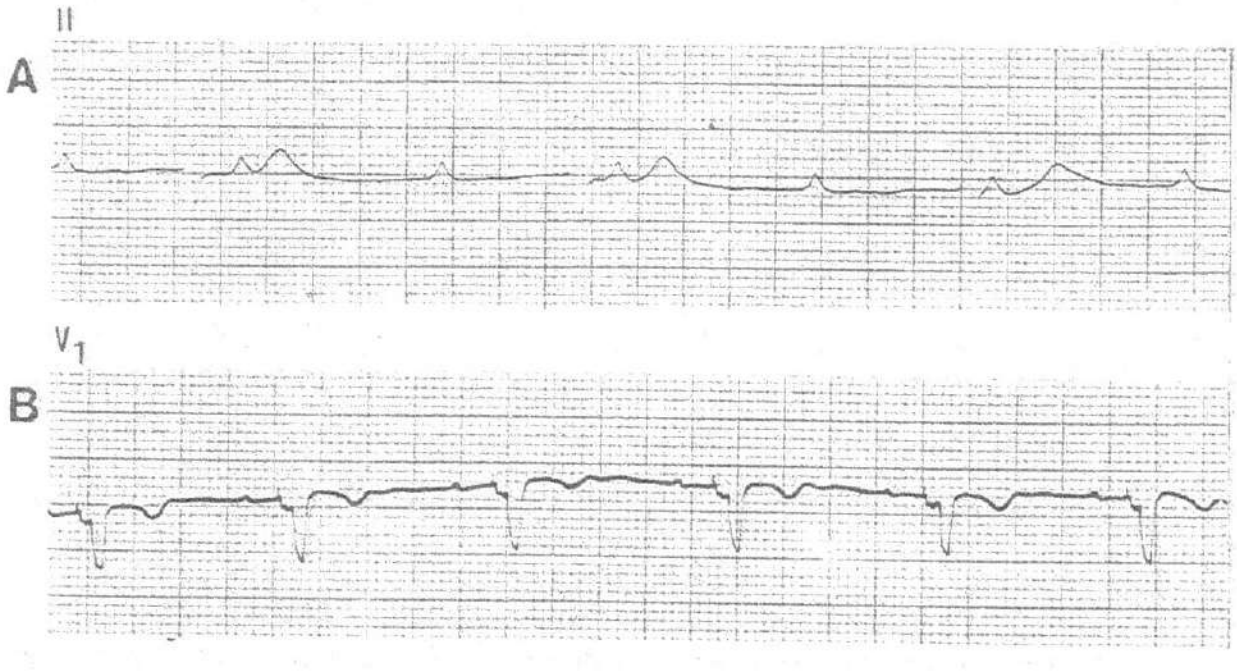


Figura 2. Bloqueo auriculoventricular completo congénito. Paciente de 22 años con presíncope y sin cardiopatía. A: ritmo sinusal con disociación AV. Ritmo la unión AV y una frecuencia ventricular de 38 lat/min. B: electrocardiograma que muestra el funcionamiento del marcapasos DDD implantado.

la FC o para alguna indicación sobre el riesgo de muerte súbita o síncope en esta población. Un estudio[26] no encontró diferencias entre asintomáticos y sintomáticos en la FC mínima y máxima, incidencia de pausas mayores de 3 seg y presencia de arritmias ventriculares. Otros autores[23] encontraron que la FC mínima promedio fue de 38 lat/min y la máxima promedio fue de 76 lat/min. El 20% presentó EV; en el seguimiento, dos de ellos presentaron síncope. Dewey y colaboradores[27] demostraron que los pacientes que presentaron síncope o muerte súbita tenían una FC < 50 lat/min; además señalaron que la asociación de ritmos de la unión lentos con bloqueos de salida puede ser una manifestación de inestabilidad de estos ritmos.

Estudio electrofisiológico. Este tipo de estudio fue realizado en muy pocos pacientes con BAVCC (Figura 3). Se demostraron bloqueos supra, intra e infrahisianos, siendo el bloqueo suprahisiano el hallazgo más común.[28] La localización del bloqueo no predice síncope o muerte súbita.

Tratamiento

El único tratamiento que tiene el BAVCC es el implante de un marcapasos, pero la controversia continúa con relación a "*a quiénes*" y "*cuándo*" implantarlo.

¿A quiénes implantar un marcapasos? No se discute la necesidad de implantar un marcapasos cuando un paciente es sintomático (por ejemplo, pacientes con episodios sincopales o insuficiencia cardíaca). Sin embargo, éstos no representan a la mayoría de los pacientes con BAVCC. También hay consenso entre los electrofisiólogos que en presencia de una cardiopatía congénita hay una clara indicación del marcapasos, aunque no es una indicación clase I de las guías de AHA/ACC/NASPE.[30]

¿Cuándo implantar un marcapasos? El debate se centra en qué hacer con los pacientes asintomáticos en cualquier etapa de la vida. De acuerdo con la revisión bibliográfica[6,22,27] y las guías de la AHA/ACC/NASPE[30] se debe implantar un marcapasos definitivo cuando existe, entre otros: un QT corregido prolongado (> 460 mseg), ritmo idioventricular o arritmia ventricular (duplas lenticulares o taquicardia ventricular no sostenida).

La decisión clínica más difícil se plantea en relación con los pacientes con BAVCC y un corazón estructuralmente normal, porque muchos de estos pacientes no tienen indicación de marcapasos clase I. Creo que un buen interrogatorio, la evaluación clínica, la discusión con la familia y el conocimiento de los resultados de los diferentes estudios pueden facilitar la decisión. Algunos pacientes pueden tener un estilo de vida sedentario, desde la ni-

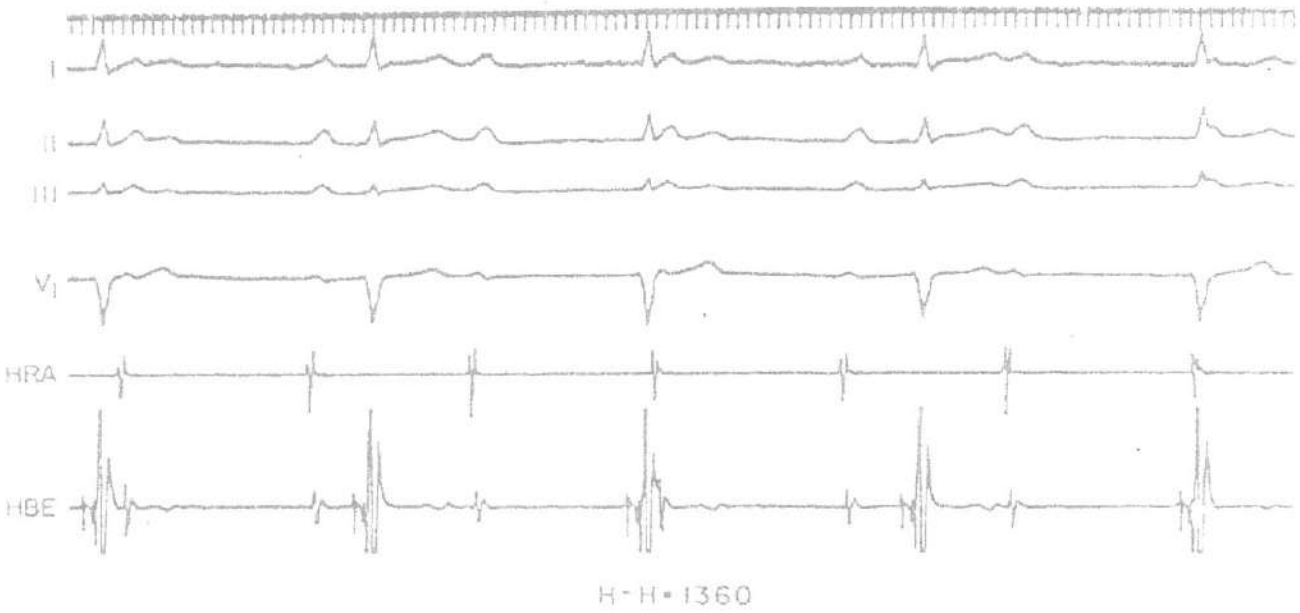


Figura 3. Estudio electrofisiológico en bloqueo auriculoventricular completo congénito. Ritmo sinusal con arritmia sinusal ventriculofásica. Los complejos ventriculares son angostos y de origen unional (intervalos HV constantes). El bloqueo ocurre por debajo del nódulo auriculoventricular. (Tomado de Miles WM, Klein LS. *En*: Naccarelli GV (ed): Cardiac Arrhythmias: a practical approach. Mount Kisco, NY, Futura 1991; pp 243-282).

ñez hasta su etapa adulta, no como preferencia sino como mecanismo de adaptación, y éste puede ser el síntoma que nos decida al implante de un marcapasos. El Holter es muy útil para diagnosticar largas pausas y evaluar la FC durante el sueño.

Para aquellos pacientes que han llegado a la etapa adulta con un BAVCC asintomático y no presentan una cardiopatía, recomendamos realizar un ECG, un estudio Holter, un test del ejercicio y un ecocardiograma bidimensional (evaluando el deterioro de la función VI, dilatación VI y el desarrollo de insuficiencia mitral) cada 6-12 meses. Si existen alteraciones en algunos de estos estudios se deberá analizar la terapéutica como una indicación relativa. Por lo tanto, aún no está determinado a quiénes implantar un marcapasos en forma profiláctica, y para determinarlo se necesita un gran estudio multicéntrico internacional.

¿Qué tipo de marcapasos? Una vez tomada la decisión de implantar un marcapasos, el médico debe decidir qué tipo de marcapasos va a utilizar. Como la mayoría de ellos mantienen el ritmo sinusal es recomendable un marcapaso tipo DDD. Previamente es importante determinar la competencia cronotrópica del nódulo sinusal por medio del test del ejercicio; si es inadecuada, debería implantarse uno tipo DDD-R (en respuesta de frecuencia) para que aumente la frecuencia de estimulación de acuerdo con las necesidades metabólicas del paciente durante el ejercicio.

Más recientemente se está utilizando, en el BAVCC, el marcapasos tipo VDD[31], que consiste en un único catéter transvenoso con electrodos proximales ubicados en la aurícula derecha y capaces de sensar la actividad auricular. Se utilizan cuando la función del nódulo sinusal es normal.

SUMMARY

COMPLETE ATRIOVENTRICULAR BLOCK IN CHILDREN

Complete atrioventricular block (CAVB) in children is found in 1 out of 11,000 live births. CAVB may be congenital or acquired (through surgery or myocarditis). Surgical incidence of CAVB is low and it is produced by injury in the atrioventricular node or in the His bundle. In these cases a common recommendation is waiting for a few weeks and if CAVB does not resolve to implant a permanent pacemaker.

Congenital CAVB can be found in patients without heart disease as well as in congenital heart disease. Etiology may be secondary to an abnormal development of the atrioventricular node or by destruction of the normal conduction system. Also, it may occur in association with maternal connective tissue disease. At present, the molecular biology studies are demonstrating the electrophysiological mechanisms underlying the congenital CAVB. Proposed mechanisms point out to a calcium channel inhibition.

During childhood the patients with CCAVB are symptomless, but in the long time, they all need a DDD-R permanent pacemaker.

Bibliografía

1. Friedman RA: Sinus and atrioventricular conduction disorders. *En*: Deal BJ, Wolff GS, Gelband H (eds): Current concepts in diagnosis and management of arrhythmias in infants and children. New York, Futura Publishing Company 1998; pp 89-116.
2. Driscoll DJ, Gillete PC, Hallman GL Y col: Management of surgical complete atrioventricular block in children. Am J Cardiol 1979; 43: 1175-1180.
3. Nishimura RA, Callahan MJ, Colmes DR Jr y col: Transient atrioventricular block after open-heart surgery for congenital heart disease. Am J Cardiol 1984; 53: 198-201.
4. Kugler JD, Danford DA, Deal BJ y col: Radiofrecuency catheter ablation for tachyarrhythmias in children and adolescents. The Pediatric Electrophysiology Society. N Engl J Med 1994; 330: 1481-1487.
5. Ayers C, Boineau J, Spach M: Congenital complete heart block in children. Am Heart J 1996; 72: 381-390.
6. Michäelson M, Engle MA: Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *En*: Brest AN, Engle MA (eds): Cardiovascular clinics. Philadelphia, FA Davis 1972, vol.4 N° 3; pp 85-101.
7. Buyon JP, Hiebert R, Copel J y col: Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrent rates obtained from a national neonatal lupus registry. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1658-1666.
8. Solti F, Szatmary L, Vecsey T y col: Congenital complete heart block associated with QT prolongation. Eur Heart J 1992; 13: 1080-1083.
9. Lev M: Pathogenesis of congenital atrioventricular block. Prog Cardiovasc Dis 1972; 15: 145-157.
10. Reed BR, Lee LA, Harmon G y col: Autoantibodies to SS-A/Ro in infants with congenital heart block. J Pediatr 1983; 103: 889-891.
11. Derksen RH, Meilof JF: Anti-Ro/SS-A anti-La/SS-B autoantibody levels in relation to systemic lupus erytematosus disease activity and congenital heart block: a longitudinal study comprising two consecutives pregnancies in a patient with systemic lupus erytematosus. Artritis Rheum 1992; 35: 953-959.
12. Taylor PV, Scott JS, Gerlis LM y col: Maternal antibodies against fetal cardiac antigens in congenital complete heart block. N Engl J Med 1986; 315: 667-672.
13. Ross BA, Pinsky WW, Driscoll DJ: Complete atrioventricular block. *En*: Gillete PC, Garson A (eds): Pediatric arrhythmias: electrophysiology and pacing. Philadelphia, WB Saunders 1990; pp 306-316.
14. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH y col: Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1360-1366.
15. Esscher E, Michäelson M: QT interval in congenital complete heart block. Pediatr Cardiol 1983; 4: 121-124.
16. Alexander EL, Buyon JP, Lane J y col: Anti-SSA/Ro SSB/La antibodies bind to neonatal rabbit cardiac cells and preferencial inhibit in vitro cardiac repolarization. J Autoimmun 1989; 2: 463-469.
17. García S, Nascimento JHM, Bonfa E y col: Cellular mechanism of the conduction abnormalities induced by serum from anti-Ro/SSA-positive patients in rabbit hearts. J Clin Invest 1994; 93: 718-724.
18. Boutjdir M: Molecular and ionic basis of congenital complete heart block. Trends Cardiovasc Med 2000; 10: 114-122.
19. Pordon CM, Moodie DS: Adults with congenital complete heart block: 25 year follow-up study. Cleve Clin J Med 1992; 59: 587-590.
20. Corne RA, Mathewson FA: Congenital complete atrioventricular heart block: 25 year follow-up study. Am J Cardiol 1972; 29: 412-415.
21. Campbell M, Emmanuel R: Six cases of congenital complete heart block followed for 34-40 years. Br Heart J 1967; 29: 577-587.
22. Michäelson M, Jonzon A, Riesenfeld T: Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. Circulation 1995; 92: 442-449.
23. Millán F, Becker E, Iturralde P y col: Bloqueo auriculoventricular completo congénito. Historia natural y evolución. Arch Inst Cardiol Mex 1999; 69: 241-249.
24. Esscher EB: Congenital complete heart block in adolescence and adult life. A follow up study. Eur Heart J 1981; 2: 281-288.
25. Winkler RB, Freed MD, Nadas AS: Exercise-induced ventricular ectopy in children and young adults with complete heart block. Am Heart J 1980; 99: 87-92.
26. Sholler GF, Walsh EP: Congenital complete heart block in patients without anatomic cardiac defects. Am Heart J 1989; 118: 1193-1198.
27. Dewey RC, Capeless MA, Levy AM: Use of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify high risk patients with congenital complete heart block. N Engl J Med 1987; 316: 835-839.
28. Karpawich PP, Gillete PC, Garson A Jr y col: Congenital complete atrioventricular block: clinical and electrophysiologic predictors of need for pacemaker insertion. Am J Cardiol 19481; 48: 1098-1102.
29. Kertesz NJ, Fenrich AL, Friedman RA: Congenital complete atrioventricular block. Tex Heart Inst J 1997; 24: 301-307.
30. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE y col: ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices. ACC.sss.acc.org AHA.www.americanheart.org NASPE.www.naspe.org
31. Rosenthal E, Bostock J, Qureshi AS y col: Single pass VDD pacing in children and adolescents. PACE 1997; 20: 1975-1982.

Así como hay animales cuyos gestos parecen humanos, hay humanos cuyos gestos parecen bestiales. MALCOLM DE CHAZAL

Drogas antimitóticas en Cardiología Intervencionista. El comienzo del éxito en la resolución de la reestenosis

DAVID L. VETCHER

Los resultados obtenidos en el uso humano de agentes antimitóticos liberados localmente (intracoronarios) marcan el comienzo del éxito en la reducción de la tasa de reestenosis trasladándola a una cifra de un solo dígito. En este trabajo se evalúa el desarrollo de estrategias con potentes agentes antiproliferativos por vía endovascular, que actúan sobre el componente biológico de la reestenosis, capaces de inhibir el desarrollo de tejido neointimal intra-*stent*.

Rev Fed Arg Cardiol 2003; 32: 406-410

La angioplastia transluminal percutánea, introducida en 1977 por Gruentzig, se ha convertido en el método de revascularización coronaria más utilizado en la actualidad. La principal limitación de la angioplastia la constituye la reestenosis (talón de Aquiles de la angioplastia).

El *stent* coronario ha probado ser superior al balón para reducir la incidencia de reestenosis al actuar sobre la retracción elástica y el remodelamiento negativo[1] y se ha constituido en la estrategia dominante en los procedimientos coronarios percutáneos.

A pesar del uso del *stent* para evitar la reestenosis, un número significativo de pacientes presenta recurrencia de la reestenosis en el interior de este dispositivo. El *stent* falla en el control del problema de la proliferación medio intimal[2]. La reestenosis intra-*stent* es definida como la disminución alejada de más del 50% del diámetro luminal mínimo (disminución > 50% DLM) en el interior del *stent* del vaso angioplastiado.

La incidencia de este fenómeno oscila entre un 10% y un 32%, dependiendo de factores clínicos, como la presencia de diabetes, angiográficos, como el tamaño del vaso y la longitud de la lesión, y del potencial genético. Aproximadamente un 50% de las reestenosis intra-*stent* son sintomáticas, y entre un 20% y un 30% de ellas requieren un nuevo procedimiento de revascularización del vaso tratado.

La reestenosis en el *stent* es un proceso casi enteramente proliferativo, de modo que un tratamiento que pueda detener la división celular ofrece la posibilidad de prevenirla. El uso de agentes antimitóticos liberados localmente inicia una nueva era en la prevención de la reestenosis, al actuar como una barrera farmacológica y biológica inhibidora de la respuesta proliferativa. La inhibición del crecimiento del tejido neointimal por parte de drogas antimitóticas ha sido demostrada en estudios humanos preliminares (*first time in man*). Varios grupos de investigadores[3] están evaluando la acción de estas drogas liberadas localmente en la pared vascular por diferentes tipos de *stent*. Las principales drogas sometidas a una activa investigación son el *Sirolimus* y el *Taxol*.

Una nueva vía estratégica para reducir la reestenosis por medios farmacológicos

Los numerosos intentos farmacológicos sistémicos realizados para reducir la reestenosis tras la intervención endovascular han sido un fracaso, con resultados nulos debidos, probablemente, a que la concentración del fármaco lograda por esta vía era insuficiente. La complejidad molecular del proceso de reparación de la pared tras la injuria, que in-

Presidente del Colegio Argentino de Cardioangiólogos Intervencionistas.
Servicio de Cardiología Intervencionista. Clínica Modelo de Paraná.
Dirección postal: David J. Vetcher. Castelli 51. 3100 Paraná. Entre Ríos. Argentina.
e-mail: davetcher@infovia.com.ar

volucra a un gran número diferente de factores de crecimiento, receptores de éstos y reguladores del ciclo celular, puede explicar las dificultades para diseñar un régimen de droga única.

Varias son las técnicas que se utilizan para modificar o prevenir la reestenosis intra-*stent*. La liberación directa de los agentes antimitóticos en el sitio de la lesión, usando un *stent* (cubierto) como plataforma de la droga, permitió conseguir concentraciones adecuadas del fármaco en el tejido, dando comienzo al éxito en la solución del problema de la reestenosis, con un cambio dramático en la estrategia para el tratamiento antiproliferativo.

Varios agentes farmacológicos: antineoplásicos [Taxol, Sirolimus, Actinomycin D, Batimastat (inhibidor de la matriz metaloproteinasa MMP), c-myc Antisense], antiinflamatorios (dexametasona), antitrombóticos (prototipo del sistema de liberación de droga, representado por el *stent* cubierto de heparina), dadores de óxido nítrico, estradiol, fueron propuestos para ser liberados en el sitio de la injuria vascular vía *stent* con el fin de resolver el problema de la reestenosis y la trombosis. Los estudios con estas drogas se encuentran en distintos estados de investigación y comienzan a conocerse sus resultados que informan una reducción significativa de la reestenosis binaria en el *stent* y en las lesiones *de novo*.

En los estudios clínicos se utilizaron distintos tipos de *stent*, y sus objetivos primarios fueron evaluar seguridad y eficacia, formulación de la dosis, índice de reestenosis, pérdida tardía angiográfica luminal (*late loss*), eventos adversos cardíacos mayores (MACE), revascularización del vaso tratado (TVR), revascularización de la lesión tratada (TLR), y el análisis del ecoenduoluminal o endovascular (IVUS) en comparación con grupos control de *stent* sin droga, braquiterapia, etcétera.

Análisis detallados de investigación han revelado un efecto biológico beneficioso en la reducción del engrosamiento neointimal con la liberación local de drogas antiproliferativas asociadas al tratamiento mecánico convencional de la lesión coronaria.

Sistema de *stent* basado en la liberación de droga

En el proceso de reestenosis intra-*stent* intervienen dos mecanismos fisiopatológicos: la hiperplasia neointimal y el remodelado negativo de la arteria.

El persistente problema de la hiperplasia intimal después de la implantación del *stent* ha motivado el diseño de *stents* cubiertos que sirven como matriz para la liberación adjunta de drogas. El *stent* y la biología se han combinado en un método de un solo paso para prevenir la reestenosis al añadir a la acción mecánica del *stent* el efecto citostático de las drogas antimitóticas.

La liberación local de drogas en forma de micropartículas granuladas permite una liberación controlada alcanzando las concentraciones requeridas, lo cual permite maximizar su efecto y reducir el potencial de toxicidad sistémica. Ambos, el dispositivo mecánico (*stent*) y las drogas antimitóticas, modificarán los resultados de la angioplastia, fundamentalmente por la reducción de la reestenosis coronaria.

Un sistema óptimo de acoplamiento que combina el *stent*, una matriz de polímero sobre la estructura del *stent*, y la incorporación del agente farmacológico con acción antimitótica, se aplica en lesiones *de novo*, reestenosis, y en la enfermedad vascular periférica. El *stent*, que actúa sobre el proceso mecánico de remodelación negativa, asociado con las drogas citostáticas, que actúan sobre el componente biológico de hiperplasia fibromuscular neointimal de la pared, parece ser el vehículo adecuado para resolver el problema de la reestenosis. La construcción de un *stent* liberador de droga incorpora al agente farmacológico en un polímero o en una matriz (*carrier*) que cubre el *stent* metálico y libera controladamente la droga.

El *stent* constituye una plataforma o reservorio ideal para la liberación local del fármaco, proporcionando un contacto uniforme con la pared del vaso, para producir una distribución uniforme y equitativa del fármaco a lo largo de la lesión. El efecto biológico de la droga puede variar si la aposición del *stent* no es apropiada para permitir el contacto entre la pared del vaso y la fuente de la droga activa.

El *polímero* o *carrier* es bio y vascular compatible, no trombogénico y no corrosivo; es decir, no se descompone. Proporciona una cinética de liberación constante y controlada del agente cargado que se distribuye a lo largo del tiempo (libera completamente la droga en 30 días). Es fundamental mantener su integridad durante la implantación y la expansión del *stent*.

La *droga*, altamente lipofílica e insoluble en agua, es incorporada en el polímero, que no altera su actividad biológica, o es aplicada directamente en la superficie del *stent*. En la droga hay que considerar su potencia, solubilidad y toxicidad. Su liberación localizada permite una acción precisa en el sitio de la lesión, y el mantenimiento de niveles terapéuticos en la pared del vaso.

Drogas antimitóticas

Existen dos mecanismos de acción de las drogas antimitóticas ejercidos en el ciclo celular que determinan su perfil:

a) *Citostático.* Se trata de drogas que ejercen el control en la regulación y expresión de las proteínas moduladoras del ciclo celular. Actúan antes de que la célula haya iniciado la división celular en la fase Go y G1, permitiendo que permanezca en estado de reposo. Detienen la división celular en un estadio temprano del ciclo celular, controlando la proliferación celular.

b) *Citotóxico.* Se trata de drogas que llevan a la muerte celular. Su mecanismo de acción afecta a la célula una vez que comenzó la fase de división, comprometiendo la viabilidad celular. Tienen la gran desventaja de producir necrosis con reacción inflamatoria asociada, contribuyendo de esta forma a debilitar la pared vascular.

Sitio de acción. La citotoxicidad es la acción ejercida por un agente sobre la función intrínseca celular (ciclo celular). En el ciclo celular existe un punto, llamado *checkpoint*, que separa los mecanismos de acción de las drogas. Este punto de viraje se encuentra antes del punto S, en el cual las células inician el proceso de síntesis y replicación del DNA. Las drogas que actúan antes de este punto S, cuando las células se encuentran en estado de reposo (fases Go y G1) y no permiten la división celular, son llamadas citostáticas; si actúan después de este punto son citotóxicas y bloquean fuertemente la división celular, conduciendo a la muerte celular. Según esta clasificación, el Sirolimus es un agente citostático y el Paclitaxel o Taxol, Actinomicina D y la radiación son citotóxicos (Tabla 1, Figura 1).

Sirolimus

El componente activo es un antibiótico macrólido de origen natural producido por fermentación del *Strepomyces Hygroscopicus.* Conocido antes como *Rapamicin*, es comercializado con el nombre de *Rapamune* (Wyeth-Ayerst). Este agente, con propiedad antifungal, es un potente inmunosupresor aprobado por la FDA en 1999 para ser usado para prevenir el rechazo del trasplante renal. Es efectivo para inhibir la proliferación de la célula muscular lisa y el espesamiento intimal inducido por la injuria mecánica en estadios tempranos del ciclo celular.[4] Por su amplia ventana terapéutica puede ser usado con un amplio margen de dosis sin mostrar efectos de toxicidad. Esto es particularmente útil cuando es necesario superponer dos *stents* sin riesgo de sobredosis en la pared del vaso.

El Sirolimus ejerce un efecto considerado citostático (más que citotóxico) al bloquear el ciclo celular entre la fase G1 y S. Posee un doble mecanismo de acción: actúa inhibiendo la enzima TOR en la proliferación celular[5] y, adicionalmente, reduce la actividad celular relacionada con la inflamación local en la pared del vaso. El Sirolimus penetra con facilidad en la célula por difusión a través de la membrana celular. Una vez dentro de la célula, se une con gran afinidad a un receptor proteico de la célula muscular lisa (FKBP-rapamicin)[6,7]. Este complejo inhibe a una enzima reguladora clave, denominada TOR (*Target of Rapamycin*), elevando los niveles de la enzima p27[8,9], lo cual resulta en una detención celular en la etapa tardía de la fase G1. El ciclo celular es inhibido en el *chekpoint* o punto de comprobación clave de la fase G1, bloqueando la división celular y haciendo que la célula retorne al estado de quiesencia (reposo), deteniendo selectivamente el crecimiento y la replicación de la célula muscular lisa en el interior del *stent*[10]. No interfiere en el crecimiento de las células endoteliales, permitiendo una reendotelización normal del sitio de la injuria.

El Sirolimus es combinado en una mezcla de un polímero no erosionable, en una lámina de 5 um de espesor, que es aplicada sobre la superficie del *stent Bx Velocity* (*Cyper*); otra capa de polímero libre de droga es aplicada por encima de la matriz del polímero con droga, como una barrera de difusión que prolonga la liberación de la droga por más de 28 días.

Cypher, el *stent* desarrollado por Cordis, que libera Sirolimus, está actualmente disponible para su uso en humanos luego de los resultados de los estudios clínicos FIM, dirigidos por E. Sousa, en San Pablo, y Serruis, en Rotterdam, y los estudios multicéntricos RAVEL (J. J. Ferguson) y SIRIUS (M. Leon/J. Moses).

Everolimus

Droga análoga a la Rapamicina (Novartis) que está siendo utilizada por vía oral y por aplicación local con *stent.*

ABT 578

Droga análoga a Rapamicina (Abbot).

Tacrolimus

Es un macrólido inmunosupresor, con similar mecanismo de acción que el Sirolimus. Es una droga investigada por JOMED. El *stent* empleado está cubierto por una cerámica nanoporosa que permite la liberación de la droga. Existe un estudio en humanos, PRESEN (Grube) en fase 1, que no mostró eventos coronarios mayores a 30 días.

Taxol (Paclitaxel)

Es un producto natural obtenido originariamente del árbol del Pacífico *Taxus Brevifolio*, por un proceso semisintético. Es un agente quimioterápico con actividad antitumoral aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer (cáncer de pulmón no a cé-

TABLA 1
CARACTERISTICAS DE LAS DROGAS ANTIMITOTICAS

Agente	*Fases del ciclo celular* *Sitio de acción*
Citostático (Ciclo celular detenido)	Fase Go: reposo (estado quiescente): no se multiplica. Fase G1: la célula aumenta de tamaño y genera nuevas proteínas. Checkpoint: punto de control. Inicio del ciclo celular.
Citotóxico (Muerte celular)	Fase S: síntesis y replicación del DNA. Fase G2: preparación para la división celular. Fase M: división celular (mitosis).

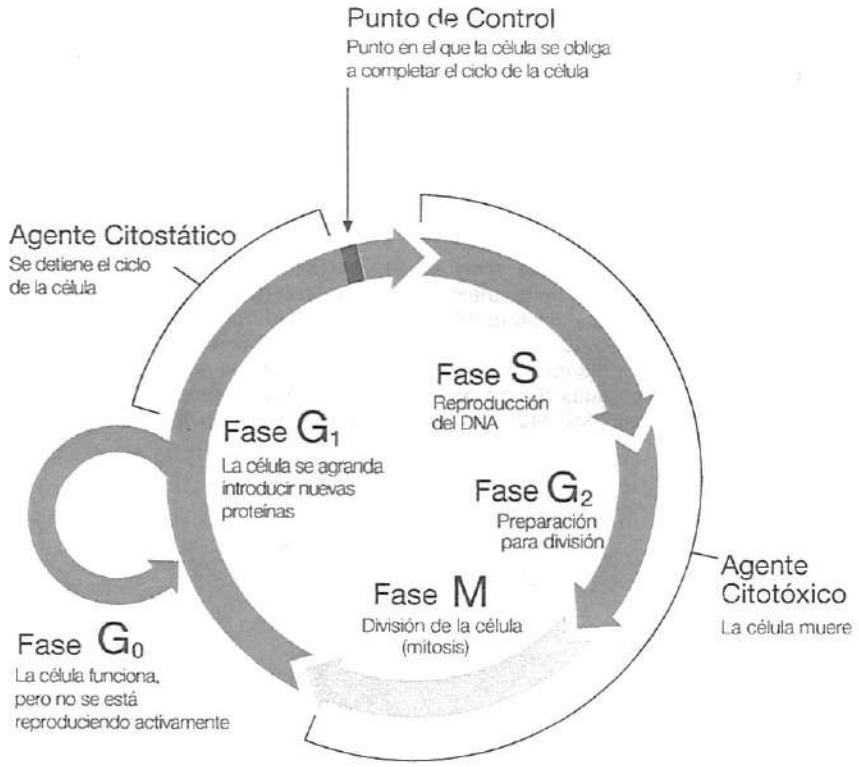


Figura 1. Fases del ciclo celular.

lulas pequeñas, cáncer de ovario, AIDS relacionado con sarcoma de Kaposi).

El Taxol interrumpe la división celular; es un potente inhibidor de la replicación de las células por acción a nivel de los microtúbulos. Actúa polimerizando la tubulina, dando lugar a la formación de microtúbulos no funcionales. Ejerce su acción formando numerosos, descentralizados y desorganizados microtúbulos, interrumpiendo la proliferación y la migración celular.

A las dosis utilizadas (3.000 veces menores que las utilizadas en la quimioterapia del cáncer) es citostático y no citotóxico, inhibiendo la proliferación y migración de las células musculares lisas en respuesta dosis-dependiente (altas dosis pueden asociarse con toxicidad y trombosis del *stent*).

Existen varios estudios bajo activa investigación. Comenzaremos citando el estudio preliminar: el registro BARDDS, dirigido por De la Fuente[11], y los estudios (*se mencionan a continuación nombre del estudio, investigador principal/stent/sponsor*) SCORE (Grube/QuaDS-PS2/Quanan)[12], ASPECT (Park/Supra G/Cook), ELUTES (Gershlick/V-flex/Cook), DELIVER (/ACS Multilink-Achieve/Guidant), y el Programa TAXUS de Boston (Scientific/Scimed), TAXUS I (Grube/NIRx) - II (Colombo/NIRx) - IV (G. Stone-S Ellis/Express) - V - VI - VII (liberación lenta *vs* braquiterapia).

Las drogas antimitóticas tendrán el potencial de cambiar el futuro de la Cardiología Intervencionista al reducir la tasa de reestenosis en las lesiones *de novo* e intra-*stent*, disminuyendo así la necesi-

dad de nuevos procedimientos de revascularización percutáneos o nuevas cirugías, al mejorar la sobrevida libre de eventos y la ecuación costo-beneficio.

SUMMARY

ANTIMITOTIC DRUG IN CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS

The initial results from the use of local delivery (intracoronary) of antimitotic agents in men indicate a turning-point in the successful reduction of restenosis rate into a single digit. We analyze the strategy for the endovascular delivery of powerful antiproliferative agents to inhibit the intra-stent development of the neointimal tissue.

Bibliografía

1. Serruys PW y col, for the BENESTENT Study Group: A comparison of balloon-expandible-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1994; 331: 489-495.
2. Zohinhofer D, Klein CA, Richter T: Gene expression profiling of human stent-induced neointimal by CDNA array analysis of microscopic specimens retrieved by helix cutter atherectomy: detection of FK 506-binding protein 12 upregulation. Circulation 2001; 102: 1396-1402.
3. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE y col: A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002; 346: 1773-1780.
4. Souza JE, Costa MA, Abizaid AC y col: Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. Circulation 2001; 104: 2007-2011.
5. Poon M, Marx SO, Gallo R y col: Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. J Clin Inveset 1996; 98: 2277-2283.
6. Gonzalez J, Harris T, Childs G y col: Rapamycin blocks il-2-driven T cell cycle progression while preserving T cell survival. Blood Cells Mol Dis 2001; 27: 572-585.
7. Marx SO, Jayaraman T, Go LO y col: Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. Circ Res 1995; 76: 412-417.
8. Roque M, Reis ED, Cordon-Cardo C y col: Effect of p27 deficiency and rapamycin on intimal hyperplasia: in vivo and in vitro studies using p27 knockout mouse model. Lab Invest 2001; 81: 895-903.
9. Roque M, Cordon-Cardo C, Fuster V y col: Modulation of apoptosis, proliferation and p27 expression in a porcine coronary angioplasty model. Atherosclerosis 2000; 153: 315-322.
10. Gregory CR, Huie P, Billingham ME y col: Rapamycin inhibits arterial intimal thickening caused by both alloimmune and mechanical injury: its effect on cellular, growth factor, and cytokine response in injured vessels. Transplantation 1993; 55: 1409-1418.
11. De la Fuente LM: Initial results of the Quanam Drug Eluting Stent (QuaDS-QP-2) Registry (BARDDS) in Human Subjects. Cath Cardiovasc Intervent 2001; 53: 480-488.
12. Kataoka T, Grube E: 7-Hexanoyltaxol-Eluting Stent for prevention of neointimal growth. An intravascular ultrasound analysis from the Study to Compare Restenosis Rate between QueST and QuaDS-QP2 (SCORE). Circulation 2002; 106: 1788.

Las inteligencias más sofisticadas no siempre pertenecen a las almas más hermosas.
RICHTER

Fenómeno de *no-reflow* secundario a lesión intimal durante la implantación de *stent* sin predilatación

VICENS MARTI, JOSEP M. AUGE

El fenómeno de *no-reflow* es una complicación poco habitual de la angioplastia coronaria convencional para la cual no existe un tratamiento óptimo. Exponemos el caso de un paciente que presentó dos lesiones severas no consecutivas en la arteria descendente anterior que fueron tratadas mediante implantación de dos *stents* sin predilatación. Se describe un fenómeno de *no-reflow* que se atribuyó a la lesión de la íntima y la media producida durante la implantación directa del *stent*. El flujo coronario mejoró después del tratamiento empírico con nitroglicerina intracoronaria a altas dosis y abciximab, fármaco antagonista de la glicoproteína de la membrana plaquetar IIb/IIIa.

Rev Fed Arg Cardiol 2003; 32: 411-414

La implantación de *stent* se realiza tradicionalmente tras predilatar la zona estenótica con un catéter balón convencional, con lo cual se consigue atravesar más fácilmente la lesión con el *stent*. La implantación directa de *stent* ha demostrado ser una técnica factible y segura en lesiones seleccionadas.[1-6] El fenómeno de *no-reflow*, definido como la reducción del flujo coronario sin obstrucción mecánica, es una complicación poco habitual en la angioplastia coronaria electiva con predilatación, y normalmente la causa suele ser la embolia de material trombótico al territorio distal asociado o no con una necrosis miocárdica extensa o una isquemia prolongada.[7] Describimos el caso de un paciente que presentó un fenómeno de *no-reflow* atribuido a la lesión arterial mecánica provocada por la implantación de *stent* sin predilatación. Se consiguió restaurar el flujo coronario normal mediante el tratamiento empírico de nitroglicerina intracoronaria a altas dosis, asociada con el antagonista del receptor IIb/IIIa plaquetario abciximab.

Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Hospital de la Santa Creu i San Pau. Barcelona. España.

Dirección postal: Vicens Martí. Unidad de Hemodinámica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Av. Antonio M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España

e-mail: 18461vmc@comb.es

Recibido: Marzo 2003

Aceptado: Abril 2003

CASO CLINICO

Se trata de una persona de sexo masculino, de 51 años, con historia previa de hipertensión arterial y diabetes *mellitus* tipo 2 de 16 años de evolución, que presentó dolor torácico irradiado a extremidad superior izquierda de 90 minutos de duración. A la mañana siguiente inició otro episodio de dolor de características similares y acudió a nuestro centro. La exploración física al ingreso fue normal. No se auscultaron soplos. El ECG mostró ritmo sinusal con elevación del segmento ST de 2 mm en las derivaciones V_1-V_4, sin ondas Q. Se inició perfusión de nitroglicerina. Veinte minutos después se produjo un aumento en la intensidad del dolor y se practicó un nuevo ECG que evidenció un incremento en la elevación del ST en las derivaciones citadas, llegando a 3 mm. Se decidió administrar activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA). Se produjo una mejoría precoz de la sintomatología y la normalización del segmento ST con aparición de ondas T invertidas en las derivaciones V_1-V_4 y sin aparición de ondas Q. Transcurridos dos días del ingreso se realizó una coronariografía que mostró dos lesiones en la arteria descendente anterior, la primera en el segmento distal a la primera diagonal del 70% y otra del 80% en el tercio distal de la arteria (evaluadas por análisis coronario cuantitativo) (Figura 1A), como consecuencia de lo cual se indicó angioplastia de ambas lesiones.

Antes de iniciar el procedimiento se administraron 80 mg de heparina sódica endovenosa. Tras la

administración de 1,2 mg de nitroglicerina intracoronaria para conseguir la máxima vasodilatación posible, se decidió la implantación de dos *stents* directos, empezando por la lesión distal que era la de mayor severidad.

Se eligió para esta estenosis un *stent* Teneo 2,5 × 10 mm (Biotronik GmbH & Co, Berlin, Germany) sin conseguir inicialmente cruzar la lesión distal a pesar de haberse realizado varios intentos. Tras proceder a la intubación proximal de la arteria coronaria izquierda con el catéter guía (Judkins, 6 Fr) y progresar el catéter-*stent* con presión moderada, se logró cruzar la lesión y posicionar el *stent* correctamente a nivel de la lesión. Se implantó el *stent* inflando el balón a 10 atmósferas durante 20 segundos, observándose una expansión completa del balón.

Inmediatamente el paciente comenzó con dolor torácico asociado con elevación del ST y bradiarritmia intensa (< 20 lpm). La angiografía mostraba un fenómeno de *no-reflow* en la arteria descendente anterior distal (Figura 1B). Se administró atropina y diversos bolos de nitroglicerina intracoronaria hasta alcanzar una dosis total de 6,4 mg, y a continuación un bolo endovenoso de 0,25 mg/kg de abciximab y una perfusión continua a dosis de 10 µg/min. Se implantó otro *stent* (Velocity 2,75 × 13 mm, Cordis Corporation, Miami, Florida) sin predilatación en la lesión proximal (Figura 1C).

Las angiografías posteriores mostraron una normalización del flujo sanguíneo coronario (Figura 1D). Un angiograma realizado alrededor de 10 minutos después de la aparición del *no-reflow* mostró la normalización del flujo coronario con permeabilidad de ambos *stents*. Se mantuvo la perfusión con abciximab durante 12 horas. En el ECG de seguimiento no aparecieron ondas Q y no se produjo elevación de enzimas de lesión miocárdica.

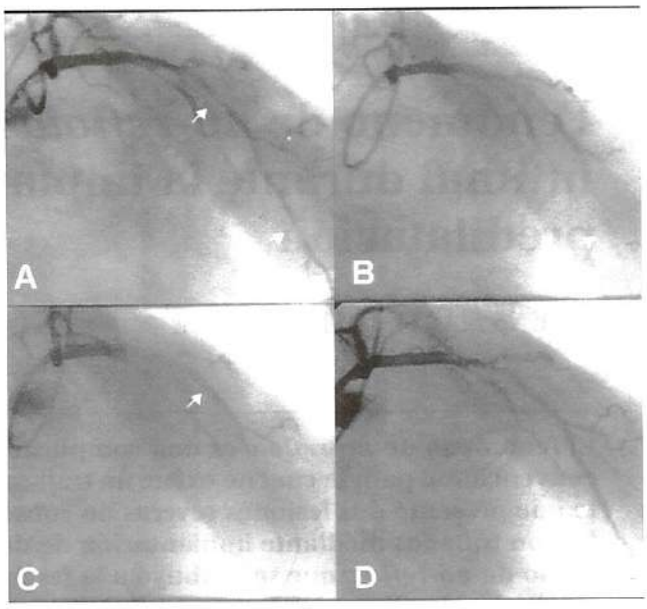


Figura 1. A: angiografía de la arteria coronaria izquierda que muestra dos lesiones en la arteria descendente anterior (flechas). B: defecto de llenado del segmento distal de la arteria descendente anterior debido a un fenómeno de *no-reflow* después de la implantación de *stent* directo en la lesión distal (flecha); se observan las marcas radiopacas del *stent*. C: angiografía después de la implantación de *stent* directo en la lesión proximal; se observa todavía la falta de llenado del vaso por el fenómeno de *no-reflow*. D: angiografía que muestra la permeabilidad de la arteria y de los *stents* después de la administración de abciximab y nitroglicerina coronaria a dosis altas.

DISCUSION

La implantación de *stent* directo ha demostrado ser un procedimiento factible, eficaz y seguro en pacientes seleccionados.[1-6] Las complicaciones mayores son poco frecuentes, y su incidencia es similar a la observada en la implantación de *stent* con predilatación.[6] No se han comunicado casos de muerte en relación con esta técnica. Por el contrario, se han observado complicaciones menores que son similares a las que se producen durante la implantación tradicional, con predilatación, tales como dislocación del *stent* y disección coronaria. La dislocación del *stent* se produce entre un 0% y un 4,9% de los casos y está relacionada con los intentos de implantar *stent* directo en lesiones calcificadas y vasos tortuosos, y cuando se utilizan *stents* rígidos o montados manualmente. Las disecciones coronarias menores no tributarias de tratamiento se observan en el 2% de los pacientes.[3] También pueden producirse disecciones más importantes, que pueden alterar el flujo sanguíneo de entre un 0% y un 4,5% de los pacientes, necesitando tratamiento mediante un inflado prolongado con balón o la implantación de *stents* adicionales.[3-5]

El fenómeno de *no-reflow* es una complicación poco habitual durante la angioplastia convencional, y excepcional con la implantación de *stent* directo. Hamon y colaboradores[2] observaron dicha complicación en 3 de 122 pacientes (2,5%) con síndrome coronario agudo a los que se les implantó un *stent* directo. Estos autores atribuyeron el *no-reflow* a la embolización distal del trombo o material de la placa durante la expansión del *stent* en lesiones inestables y ulceradas. Cabe mencionar que la presencia de una necrosis miocárdica extensa o una isquemia prolongada puede favorecer su aparición. Dos de los tres pacientes fueron tratados con abciximab.

En otro estudio se observó esta complicación en sólo 1 de 100 pacientes a quienes se implantó *stent* sin predilatación, durante un período de 13 meses.[8] Dicho paciente presentó características similares a

las de los pacientes descriptos por Hamon y colaboradores[2]: imagen sugestiva de placa complicada con trombo intracoronario en el contexto de un infarto de miocardio[8].

En el paciente que describimos no se produjo una isquemia prolongada ni una necrosis miocárdica que pudiera favorecer la aparición del *no-reflow*. Asimismo, en la angiografía tampoco se observó trombo o lesión ulcerada. El fenómeno de *no-reflow* fue atribuido al daño mecánico producido en la pared arterial durante los intentos de cruzar la lesión con el *stent*. Durante la angioplastia coronaria con balón se ha observado que la lesión endotelial puede provocar vasoconstricción intensa y disminución del flujo sanguíneo.[9] Esta respuesta vasomotora anómala se debe a la falta de liberación de los factores relajantes sintetizados por el endotelio, a la liberación de mediadores proagregantes plaquetarios y a la alteración en la reactividad de las células musculares lisas a las sustancias vasoactivas procedentes de las plaquetas (por ejemplo, serotonina).[10] Estos trastornos se presentan habitualmente en los vasos distales a la lesión, particularmente en las ramas terciarias que son demasiado pequeñas para ser visualizadas en la angiografía pero que reciben a todos los mediadores liberados a la luz vascular a nivel de la lesión. Además, a nivel de la microvascularización pueden producirse embolias de trombos microscópicos de plaquetas y fibrina no susceptibles de disolución mediante agentes trombolíticos.[11] En nuestro paciente es probable que se dañara el endotelio y la capa media de la arteria durante la implantación del *stent*, provocando parálisis del músculo liso vascular con incapacidad para responder a sustancias vasoactivas.[12] Otro posible factor concurrente podría haber sido la liberación y embolización de material de la placa debido al roce con el *stent* al cruzar la estenosis provocado por el efecto Dotter. Por lo tanto, en aquellos pacientes en los que exista cierta resistencia a cruzar la lesión con el *stent*, sería recomendable predilatar la lesión para disminuir el riesgo de causar daño endotelial y originar microembolias de material ateromatoso.

No existe un tratamiento óptimo del fenómeno de *no-reflow*. La nitroglicerina, la adenosina y los antagonistas de los canales de calcio, como el verapamil, pueden ser útiles al producir vasodilatación pero tienen un efecto limitado a nivel del lecho microvascular.[7] El verapamil tiene un efecto directo sobre el músculo liso pero puede producir bradicardia. Dado que nuestro paciente presentaba una bradicardia intensa durante el *no-reflow* y se sospechó un espasmo asociado, se decidió administrar nitroglicerina en lugar de verapamil, empleándoselo en dosis elevadas.

En ensayos clínicos con antagonistas de la glicoproteína de membrana IIb/IIIa se ha descripto una incidencia menor del fenómeno de *no-reflow* y un mejor flujo tras la implantación del *stent* en el infarto agudo de miocardio.[13] En el paciente que describimos, debido a la inestabilidad hemodinámica, el fenómeno de *no-reflow* se trató empíricamente con abciximab. El efecto beneficioso de los antagonistas del receptor plaquetario IIb/IIIa en este contexto se atribuye a la reducción de la agregación local de plaquetas y a la inhibición de la respuesta vasomotora mediada por plaquetas. Sin embargo no existen estudios aleatorios que demuestren la eficacia de estos fármacos en el contexto del fenómeno de *no-reflow* durante la angioplastia.

En conclusión, el paciente que describimos ilustra la importancia de revertir el estado de vasoconstricción previo a la implantación de *stent* sin predilatación. También muestra que la implantación forzada de *stent* directo puede ocasionar un fenómeno de *no-reflow* por lesión endotelial. Por ello, aunque la técnica de *stent* directo es muy segura, su empleo debe ser juicioso y se deben evitar las indicaciones límite o forzadas. Esta complicación puede ser potencialmente revertida con el uso de nitroglicerina intracoronaria a altas dosis y abciximab, aunque serían necesarios más estudios para confirmar el beneficio de esta estrategia terapéutica.

SUMMARY

NO-REFLOW PHENOMENON SECONDARY TO ARTERIAL TRAUMA INJURY DURING DIRECT STENT IMPLANTATION

The no-reflow phenomenon is a rare complication of conventional coronary angioplasty for which there is no optimal treatment. We report a patient who presented two severe non-consecutive lesions in the left anterior descending coronary artery treated with two stent implantations without predilatation. A severe no-reflow phenomenon ascribed to endothelial and medial mechanical damage caused during direct stent implantation is described. Coronary blood flow improved after starting empirical treatment with high-doses of intracoronary nitroglycerin associated with the platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa antagonist agent abciximab.

Bibliografía

1. Figulla HR, Mudra H, Reifat N y col: Direct coronary stenting without predilatation. A new therapeutic approach with a special balloon catheter. Cathet Cardiovasc Diagn 1998; 45: 245-252.
2. Hamon M, Richardeau Y, Lécluse E y col: Direct coronary stenting without balloon predilatation in acute coronary syndromes. Am Heart J 1999; 138: 55-59.
3. Briguori C, Sheiban I, De Gregorio J y col: Direct stenting without predilatation. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1910-1915.
4. Herz I, Assali A, Solodky A y col: Coronary stenting without

predilatation (SWOP). Applicable technique in everyday practice. Cathet Cardiovasc Intervent 2000; 40: 384-388.
5. Martínez Elbal L, Ruiz Nodar JM, Zueco J y col: Direct coronary stenting versus stenting with balloon predilatation: immediate and follow-up results of a multicenter, prospective, randomized study. The DISCO trial. Direct Stenting of Coronary Arteries. Eur Heart J 2002; 8: 633-640.
6. Ormiston HA, Webster MWI, Rygrok PN y col: A randomized study of direct coronary stent delivery compared with stenting after predilatation. Cathet Cardiovasc Intervent 2000; 50: 377-381.
7. Piana RN, Paik GY, Moscucci M y col: Incidence and treatment of no-reflow after percutaneous coronary intervention. Circulation 1994; 89: 2514-2518.
8. Martí V, Romeo I, García J y col: Twelve-month outcome after coronary stent implantation without predilatation. Am J Cardiol 2001; 88: 788-792.
9. Eichhorn EJ, Grayburn PA, Willard JE y col: Spontaneous alterations in coronary blood flow velocity before and after coronary angioplasty in patients with severe angina. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 43-52.
10. McFadden EP, Bauters C, Lablanche JM y col: Response of human coronary arteries to serotonin after injury by coronary angioplasty. Circulation 1993; 88: 2076-2085.
11. Kloner RA, Alker KJ: The effect of streptokinase on intramyocardial hemorrhage, infarct size, and the no-reflow phenomenon during coronary reperfusion. Circulation 1984; 70: 513-521.
12. Fischell TA, Grant G, Johnson DE: Determinants of smooth muscle injury during balloon angioplasty. Circulation 1990; 82: 2170-2184.
13. Montalescot G, Barragán P, Wittenberg O y col: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 344: 1895-1903.

La mente no puede actuar mucho tiempo en el rol del corazón.

LA ROCHEFOUCAULD

Síndrome de discinesia apical transitoria. A propósito de un caso

EVA M. PUEO CRESPO*, JOSE A. DIARTE DE MIGUEL†, JOSE M. CHOPO ALCUBILLA*, LUIS J. PLACER PERALTA‡

El síndrome de discinesia apical transitoria es una entidad que inicialmente puede ser confundida con un infarto agudo de miocardio pero que presenta un curso y pronóstico diferentes. Es característico el hallazgo de coronarias sanas en la coronariografía, disquinesia apical y normalización de la función ventricular días o semanas más tarde. Se comunica el caso de una mujer de 72 años con la presentación y evolución típicas de este síndrome.

Rev Fed Arg Cardiol 2003; 32: 415-418

El síndrome de discinesia apical transitoria es una entidad infrecuente en nuestro medio, aunque hay casos descriptos en Japón desde 1990.[1]

Inicialmente suele ser confundido con un síndrome coronario agudo por su presentación clínica con dolor torácico y por los cambios electrocardiográficos acompañantes. No obstante, la evolución del electrocardiograma en las horas o días posteriores, así como el hallazgo de coronarias sanas en la coronariografía, descartan esa posibilidad etiológica.[1,2]

Tanto el ecocardiograma como la ventriculografía muestran, en fase aguda, una zona anteroapical hipo-aquinética que normaliza su contractilidad días o semanas más tarde.[1,2]

Consideramos que el reconocimiento rápido de este síndrome y la realización de un cateterismo en la fase aguda (si las posibilidades del centro asistencial lo permiten) podrían evitar conductas terapéuticas innecesarias (fibrinólisis).[1] Por dicho motivo, y para un mejor conocimiento de las características de esta enfermedad, presentamos a continuación un caso típico que fue atendido en nuestro hospital.

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. España.
* Médico Residente de Cardiología.
† Médico Adjunto de Cardiología. Unidad de Hemodinámica.
‡ Jefe del Servicio de Cardiología.
Dirección postal: Eva M. Pueo Crespo. P° Echegaray y Caballero N° 4-6, 2° A, esc. dcha. 50003 Zaragoza. España.
e-mail: epueocrespo@yahoo.es
Recibido: Marzo 2003.
Aceptado: Marzo 2003.

CASO CLINICO

Mujer de 72 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial, en tratamiento con furosemida y betabloqueantes, y dudoso episodio de fibrilación auricular paroxística un año antes.

Durante la semana previa a su ingreso en nuestro hospital presentó episodios de inestabilidad con mal control tensional (tensión arterial sistólica superior a 200 mmHg). Acudió a Urgencias con dolor opresivo retroesternal irradiado a brazo izquierdo e inestabilidad de 1 hora de duración. La evolución de los electrocardiogramas realizados durante las primeras 24 horas fue la siguiente: al ingreso, elevación del segmento ST de V2 a V6; 30 minutos más tarde apareció descenso del ST en las mismas derivaciones, permaneciendo ligeramente elevado en la cara lateral, y con pérdida del primer vector de V1 a V4 (Figura 1). Cinco horas después recuperó la onda r de V1 a V4 y se visualizaron ondas T negativas y profundas en todas las derivaciones precordiales (Figura 2). La máxima elevación enzimática tuvo lugar al ingreso, con una troponina I de 3,71 ng/ml. Se realizó bioquímica, hemograma y coagulación que fueron compatibles con la normalidad.

A las 6 horas del ingreso se realizó coronariografía encontrando coronarias epicárdicas angiográficamente sanas (Figura 3) y aquinesia apical extensa de VI con función global conservada a expensas de segmentos proximales hipercontráctiles (Figura 4). Ausencia de gradiente intraventricular.

La paciente no presentó ninguna complicación. Un ecocardiograma realizado 30 días después del cateterismo mostró una función ventricular izquier-

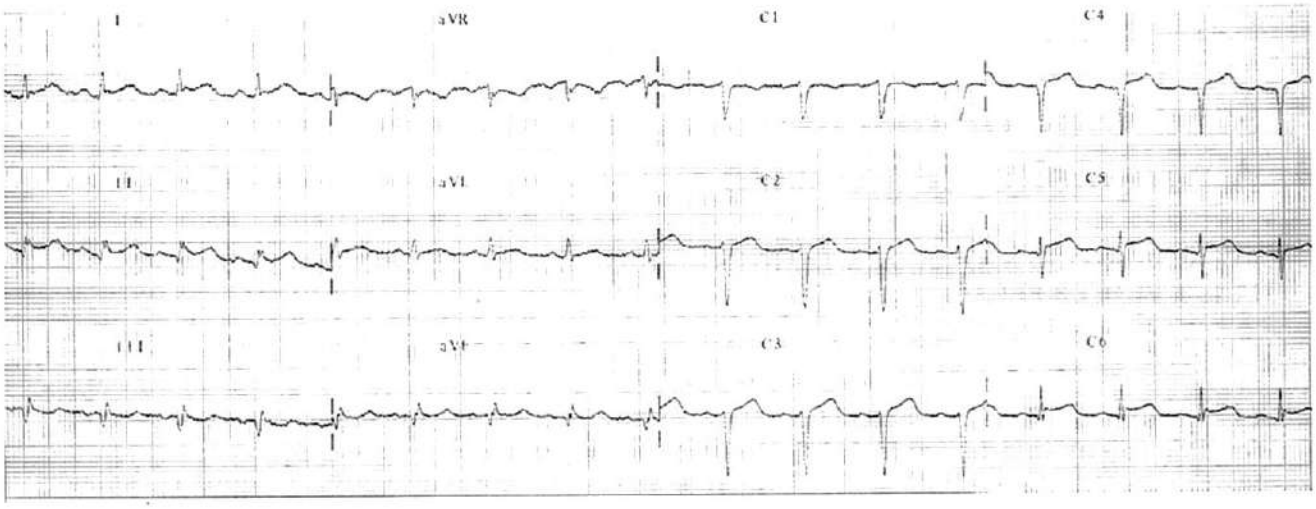


Figura 1. Electrocardiograma a los 30 minutos de la llegada de la paciente a Urgencias. Ausencia de crecimiento de la onda r de V1 a V4. Ligera supradesnivelación del segmento ST en cara lateral.

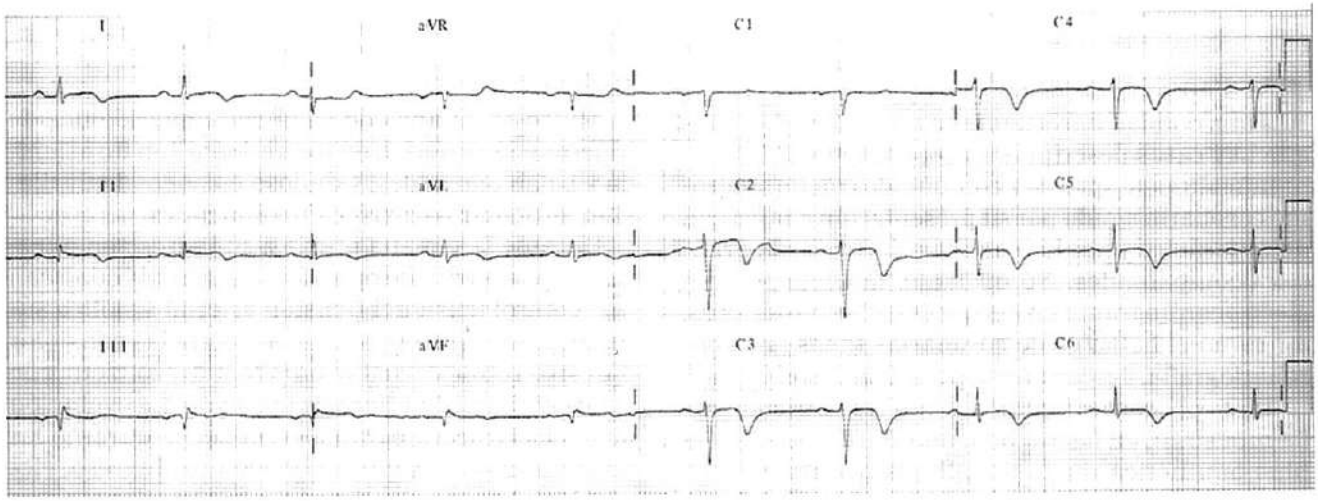


Figura 2. Electrocardiograma realizado 5 horas después del anterior. Recuperación de la onda r de V1 a V4 y aparición de ondas T negativas profundas de V2 a V6.

da normal, sin alteraciones de la contractilidad global ni segmentaria.

DISCUSION

El síndrome de discinesia apical transitoria (DAT) es una entidad descripta en los últimos años, que afecta fundamentalmente a mujeres (86%) de edad media y avanzada, con una presentación inicial similar a la de un infarto agudo de miocardio.

Puede haber factores desencadenantes, como el estrés psíquico, el ejercicio físico inhabitual, el agravamiento de enfermedades subyacentes o una cirugía no cardíaca. En nuestro caso clínico podría tratarse del mal control tensional durante la semana previa.

El síndrome se inicia con síntomas torácicos en el 67% de los casos. Aparecen cambios eléctricos que inicialmente simulan un infarto agudo de miocardio convencional (con ondas Q en el 27% de los casos y elevación del segmento ST en el 90%) pero con una evolución posterior inesperada (desaparición de las ondas Q y aparición de ondas T negativas y profundas en el 97% de los casos). Las enzimas cardíacas no se elevan o lo hacen ligeramente.

Lo más llamativo son los hallazgos de cateterismo: coronarias epicárdicas sin lesiones angiográficas significativas y aquinesia-discinesia apical transitoria en fase aguda que se normaliza días o semanas más tarde. Por lo tanto es muy importante la realización de un cateterismo en la fase aguda, para evitar posibles complicaciones derivadas de una fibrinólisis innecesaria.

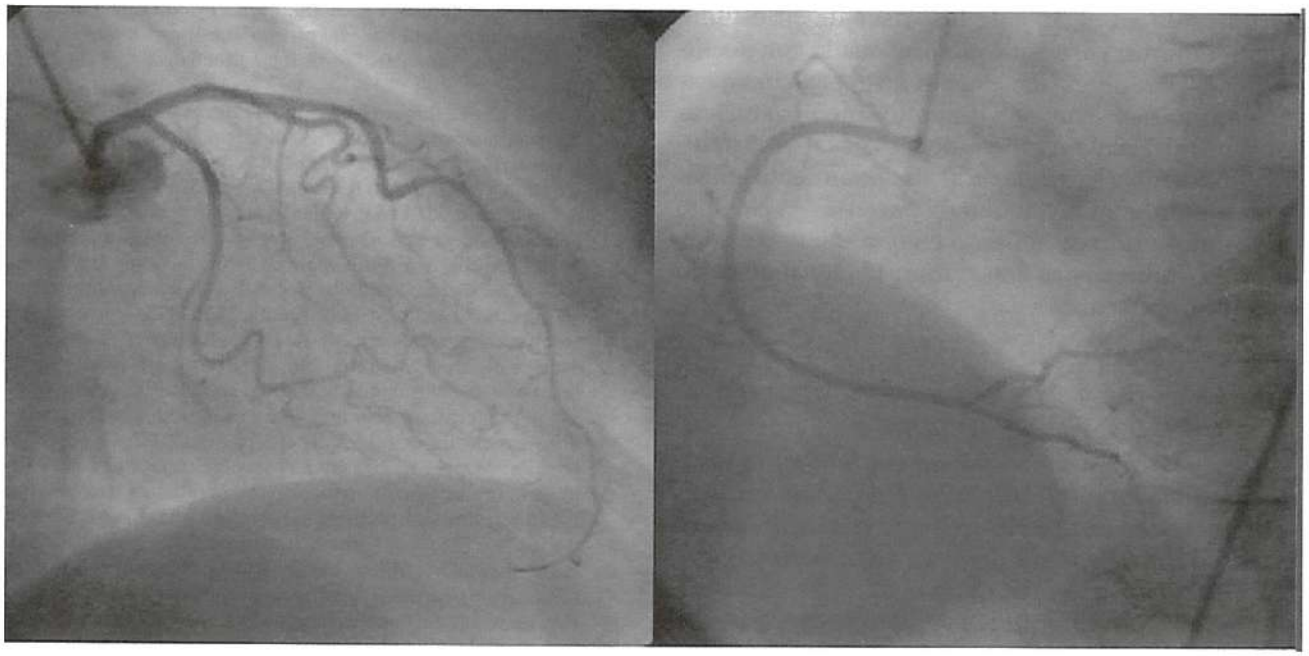


Figura 3. Coronariografía que muestra ausencia de lesiones epicárdicas en las arterias coronarias.

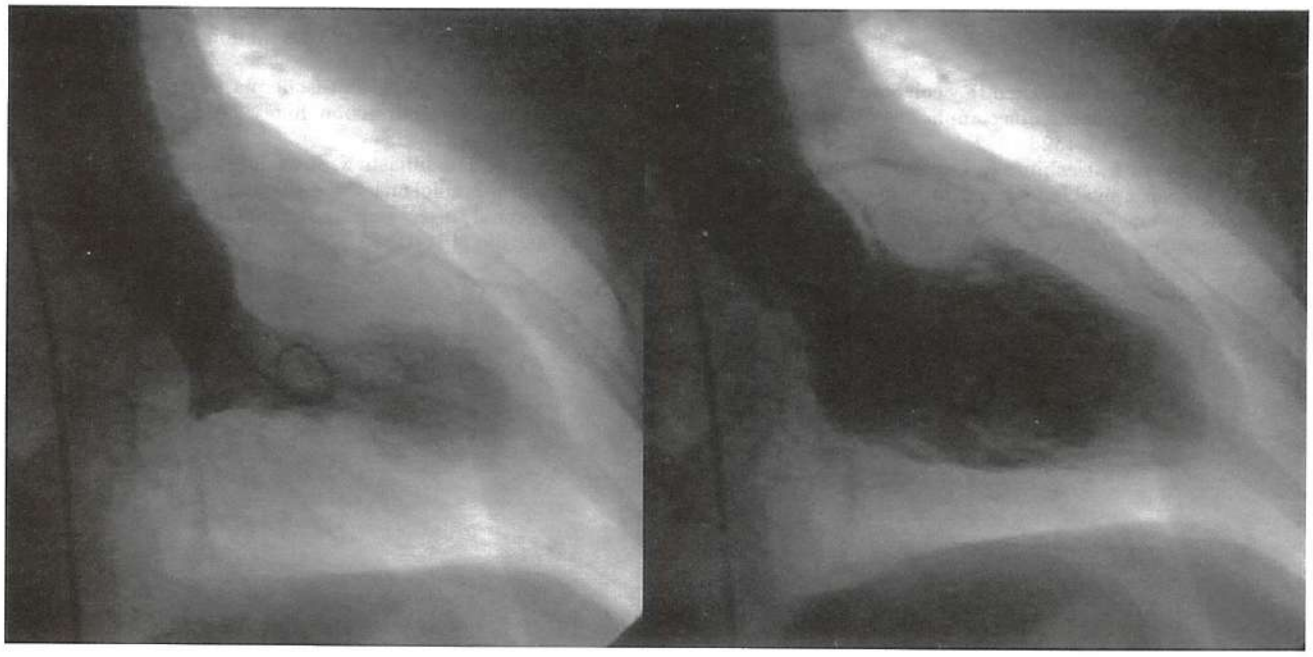


Figura 4. Ventriculografía en sístole y diástole. Se aprecia aquinesia apical extensa en sístole con hipercontractilidad de segmentos proximales.

Este síndrome presenta más complicaciones iniciales que el infarto agudo de miocardio convencional: edema agudo de pulmón (22%), *shock* cardiogénico (15%), arritmias ventriculares (9%), embolismos (existe un caso de embolia cerebral descripto en la literatura), siendo no obstante mejor su pronóstico a medio-largo plazo.[1,2]

Existen grandes dudas respecto de la etiología de este síndrome. Algunos autores sostienen que la DAT se debe a la influencia de elevados niveles plasmáticos de catecolaminas[3-5] y a disturbios en la inervación simpática cardíaca[6-8], mientras que otros consideran que el principal mecanismo estaría constituido por los espasmos de la microcirculación coronaria[9,10]. Tsuchihashi y colaboradores consideran que el vasoespasmo no es la principal causa

porque sólo en el 21% de los casos de su estudio documentaron vasoespasmo provocado con acetilcolina. Defienden la asociación de exposición a catecolaminas, obstrucción dinámica medioventricular (que apareció en el 18% de los casos) y/o isquemia miocárdica secundaria al abalonamiento apical (por aumento de la tensión de pared)[2,11,12]. No obstante todos están de acuerdo en que son necesarios nuevos estudios para determinar la patogénesis de este síndrome cardíaco.

SUMMARY

TRANSIENT LEFT VENTRICULAR APICAL BALLOONING. A CASE REPORT

Transient left ventricular apical ballooning is a disease that may initially mimic an acute myocardial infarction but its clinical course and prognosis are different. The main findings are a normal coronary angiogram, apical dyskinesia and normalization of left ventricular function within days or weeks. This clinical case is about a 72 year-old woman who had a typical presentation and development of this syndrome.

Bibliografía

1. Pereira JR, Segovia J, Oteo JF y col: Síndrome de discinesia apical transitoria con una complicación inhabitual. Rev Esp Cardiol 2002; 55: 1328-1332.
2. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T y col: Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 11-18.
3. Akashi YJ, Nakasawa K, Sakakibara M y col: Reversible left ventricular dysfunction "takotsubo" cardiomyopathy related to catecholamine cardiotoxicity. J Electrocardiol 2002; 35: 351-356.
4. Akashi YJ, Sakakibara M, Miyake F: Reversible left ventricular dysfunction "takotsubo" cardiomyopathy associated with pneumothorax. Heart 2002; 87: E1.
5. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T y col: Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of "tako-tsubo" cardiomyopathy. Circ J 2002; 66: 712-713.
6. Asano Y, Ishii K, Sagiuchi T y col: Clinical evaluation of "takotsubo" cardiomyopathy with 123I-MIBG myocardial scintigraphy: a case report. Kaku Igaku 2001; 38: 241-247.
7. Moriya M, Mori H, Suzuki N y col: Six-month follow-up of takotsubo cardiomyopathy with I-123-beta-metyl-iodophenyl pentadecanoic acid and I-123-meta-iodobenzyl-guanidine myocardial scintigraphy. Intern med 2002; 41: 829-833.
8. Owq M, Aizawa K, Urasawa N y col: Emotional stress-induced "ampulla cardiomyopathy": discrepancy between the metabolic and sympathetic innervation imaging performed during the recovery course. Jpn Circ J 2001; 65: 349-352.
9. Ito K, Sugihara H, Kawasaki T y col: Assessment of ampulla (Takotsubo) cardiomyopathy with coronary angiography, two-dimensional echocardiography and 99mTc-tetrofosmin myocardial single photon emission computed tomography. Ann Nucl Med 2001; 15: 351-355.
10. Inoue F, Takaoka M, Kumura H y col: So-called "ampulla" cardiomyopathy associated with coronary vasospasm compared with acute myocardial infarction showing similar abnormal left ventricular wall motion: two case reports. J Cardiol 2002; 39: 29-38.
11. Tsuchihashi K: Transient ischemia as a possible etiology for ventricular dysfunction. Reply. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 181-182.
12. Kyuma M, Tsuchihashi K, Shinishi Y y col: Effect of intravenous propranolol on left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis (ampulla cardiomyopathy). Circ J 2002; 66: 1181-1184.

La mente, del mismo modo que el cuerpo, está sujeta al riesgo de ser dañada por todo lo que toma como remedio. LORD HALIFAX

Mixoma de aurícula derecha

MARCELA GOMEZ*, ISABEL MASUDA*, JORGE LOPEZ, HUGO LASTIRI†

Los mixomas son el tipo más común de tumores cardíacos primarios. El propósito de este estudio fue analizar la forma clínica de presentación de un mixoma de aurícula derecha en una mujer joven. Las características clínicas de los mixomas están determinadas por su localización, tamaño y movilidad. La mayoría de los pacientes se presentan con uno o más síntomas de la tríada embolismo, obstrucción intracardíaca y síntomas constitucionales. Como la mayoría de los mixomas se localizan en la aurícula izquierda, es frecuente el embolismo sistémico. En la mayoría de los casos están afectadas las arterias cerebrales, incluyendo las arterias de la retina. En nuestro caso, la obstrucción intracardíaca producida por el mixoma, con movimiento paradójico del septum, dio lugar a alteraciones en el llenado ventricular y signos de bajo gasto cardíaco.

Rev Fed Arg Cardiol 2003; 32: 419-421

Los mixomas son tumores cardíacos poco frecuentes, con una incidencia de 0,0017% a 0,19%[1-3] en autopsias de pacientes no seleccionados. La importancia de estos tumores depende de la localización, siendo la más frecuente la localización auricular izquierda (75%), a menudo desprendiéndose de la fosa oval, seguida por la auricular derecha (20%). La localización ventricular es extremadamente rara. Se originarían en las primitivas células endoteliales y subendoteliales en la fosa oval.[4] La ecocardiografía es la herramienta más útil para su diagnóstico.

CASO CLINICO

Se presenta el caso de una paciente de 24 años, sexo femenino, que ingresa por Guardia traída por sus familiares, refiriendo distensión abdominal de 7 días de evolución acompañada por edema de miembros inferiores que había comenzado 15 días antes. Además presenta irregularidades en el ciclo menstrual con test de embarazo negativo. Nacida de parto normal, carecía de antecedentes clínicos de relevancia; no presentaba antecedentes personales ni familiares de hipertensión arterial, asma, diabetes, tuberculosis, tabaquismo, alcoholismo ni alergias. De nivel socioeconómico medio, acababa de obtener un título universitario. Consultó a su médico de cabecera, quien la había atendido 7 y 2 meses antes de su ingreso por mononucleosis infecciosa y neumopatía, respectivamente. El cuadro se presentó como un síndrome ascítico edematoso asociado con disnea progresiva, astenia, además y leve descenso de peso de 2 meses de evolución.

Al ingreso presentó adelgazamiento, sudoración nocturna, febrículas, rales en base izquierda, disnea, CF III-IV, edema en miembros inferiores con Godet 3/6, onda ascítica, ingurgitación yugular y reflujo hepatoyugular positivo asociado con hipotensión arterial sostenida y taquicardia. No se palparon visceromegalias. La auscultación cardíaca reveló soplo proto-mesodiastólico, con tonalidad de retumbo, que se modificaba con los cambios de decúbito.

Presunción diagnóstica

1. Linfoma Hodking.
2. Tuberculosis.
3. Tumor de ovario.
4. Insuficiencia cardíaca inexplicable.
5. Mixoma auricular.

Estudios realizados

Se realizaron hemocultivos seriados (-), basiloscópico seriado de esputo para BAAR y gérmenes comunes (-), PPD (-), punción de líquido ascítico y pleural negativo para células neoplásicas con características de trasudados, laboratorio que eviden-

* Hospital Interzonal de Agudos "Dr. Luis Güemes". Haedo.
† Comité de Miocardiopatías. SCOB. FAC
Dirección postal: Marcela Gómez. Rivadavia 15.000. Haedo. Provincia de Buenos Aires.
e-mail: imasuda@intramed.net.ar
Recibido: Abril 2003.
Aceptado: Mayo 2003.

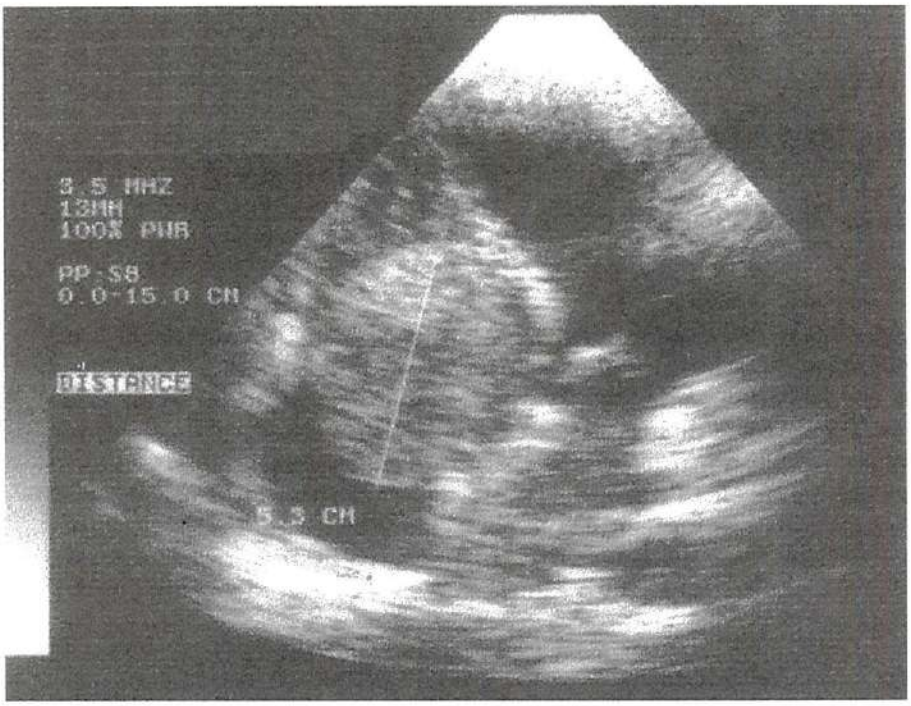


Figura 1. Ecocardiograma transtorácico. Explicación en el texto.

cia leucocitosis, fosfatasa alcalina, GPT y eritrosedimentación elevada. Serología para HIV y hepatitis A y B (-).

Los estudios ecográficos, tomográficos de abdomen, tórax y pelvis informaron área con menor índice de atenuación dentro de las cámaras cardíacas derechas. Además, líquido subfrénico derecho y en dependencia del Morrison.

La radiografía de tórax frente y perfil mostraba incremento del índice cardiotorácico, por lo cual se solicitó electrocardiograma y ecocardiograma 2D. Se efectuó un ecocardiograma transtorácico que mostró masa intracardíaca de aspecto mixomatoso en aurícula derecha, con prolapso masivo al VD en diástole. Medidas: 43 mm ¥ 53 mm. El tumor parecía encontrarse adherido al septum interauricular, a la altura de la fosa oval, prolapsando en el VD, dando lugar a un movimiento anormal del septum interventricular (Figura 1).

Se envió a cirugía cardiovascular, efectuándose la excéresis del mismo, que confirmó el diagnóstico de mixoma de aurícula derecha. La paciente evolucionó sin complicaciones, mejorando el estado general, por lo cual se le otorgó el alta hospitalaria a las 72 horas.

DISCUSION

En general, en los mixomas el lapso transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico no es mayor de 36 semanas. En nuestro caso los antecedentes previos y el cuadro ascítico-edematoso así como la sudoración nocturna y la astenia obligaron a efectuar otros diagnósticos diferenciales. La localización del tumor, que prolapsaba en el ventrículo derecho obstruyendo el tracto de salida, dio lugar a los signos de congestión sistémica. La disminución del gasto cardíaco por alteración del llenado ventricular izquierdo permitió la consiguiente caída del volumen minuto. La eritrosedimentación fue normal, observándose una discreta hipoalbuminemia y un aumento de la fosfatasa alcalina.

Los mixomas son tumores generalmente benignos, pero el aumento de su tamaño puede dar lugar a síntomas que ponen en peligro la vida, como la muerte súbita por interferencia mecánica del flujo dentro de las cámaras cardíacas o por embolismo masivo.[5-7] Su presencia en la aurícula derecha es más rara aún que en la aurícula izquierda. Se ha descripto un caso de mixoma auricular derecho implantado en la valva septal de la válvula tricúspide que fue resecado satisfactoriamente.[8] Si bien los mixomas ocurren en cualquier etapa de la vida, son más frecuentes entre los 30 y los 60 años. El paciente de mayor edad fue un anciano de 95 años.

Las manifestaciones constitucionales[9,10] de los mixomas auriculares incluyen fiebre, fatiga, pérdida de peso, artralgias, mialgias, fenómeno de Raynaud y *rash* cutáneo; estas, junto con la disnea y los episodios embólicos, son las manifestaciones más frecuentes. Las anormalidades de laboratorio

incluyen eritrosedimentación elevada, anemia (a menudo hemolítica), trombocitopenia, policitemia, leucocitosis, hipergammaglobulinemia, aumento de los niveles de creatinquinasa y aumento de la interleukina-6. El tratamiento quirúrgico es de elección, con mejoría de los síntomas constitucionales.[11,12]

SUMMARY

RIGHT ATRIAL CARDIAC MYXOMA

Myxomas are the most common type of primary cardiac tumors. The aim of this study was to analyze the clinical form of presentation of an atrial cardiac myxoma in a young woman. The clinical features of myxomas are determined by their location, size, and movility. Most patients present one or more of the triad of embolism, intracardiac obstruction, and constitutional symptoms. Since most myxomas are located in the left atrium, systemic embolism is particularly frequent. In the majority of cases, the cerebral arteries, including the retinal arteries, are affected. In our case the intracardiac obstruction produced by the myxoma with paradoxical septal movement resulted in altered ventricular filling and low output signs.

Bibliografía

1. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG: Cardiac tumor. En: Kirklin JW, Barrat-Byes BG (eds): Cardiac surgery. New York, Churchill Livingstone 1993; pp 1635-1642.
2. Endo A, Ohtahara A, Kinugawa T y col: Clinical incidence of primary cardiac tumors. J Cardiol 1996; 28: 227-234.
3. Vassiliadis N, Vassiliadis K, Karkavelas G: Sudden death due to cardiac myxoma. Med Sci Law 1997; 37: 76-78.
4. Kutay T, Naci E, Hakari C y col: Intracardiac masses. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2000; 8: 378-380.
5. Dominguez-Moran JA, Plaza JF, Frutos T y col: Recurrent cerebral embolism as the main sign of atrial myxoma. Neurologia 1999; 14: 90-93.
6. Ota T, Okumura S, Matsuba K y col: A case of surgically treated left atrial myxoma early after cerebral embolism. Kyobu Geka 1996; 49: 1094-1096.
7. Meng Q, Lai H, Lima J y col: Echocardiographic and pathologic characteristics of primary cardiac tumors: a study of 149 cases. Int J Cardiol 2002; 84: 69-75.
8. Birinciogelu CL, Ulus AT, Katirciogelu SF y col: Right atrial mixoma originating from tricuspide septal leaflet. Asian Cardiovasc Thorac Ann 1999; 7: 59-61.
9. St John Sutton MG, Mercier L-A, Giuliani ER y col: Atrial myxomas: a review of clinical experience in 40 patients. Mayo Clin Proc 1980; 55: 371-376.
10. Reynen K: Cardiac mixomas. N Engl J Med 1995; 333.
11. Bortolotti U, Maraglino G, Rubino M y col: Surgical excision of intracardiac myxomas: a 20-year follow-up. Ann Thorac Surg 1990; 49: 449-453.
12. Minami H, Hata T, Hamanaka S y col: Surgical treatment of intracardiac tumors in 25 patients. Kyobu Geka 2000; 53: 220-223.

La gente es gobernada por la cabeza; un buen corazón es de poco valor en el ajedrez.
CHAMFORT

Magíster de Ultrasonido en Cardiología. Resultados a cuatro años de su iniciación

EDUARDO M. ESCUDERO*, RICARDO E. RONDEROS*, DIOMEDES B. CORNELI†, ANA MARIA RANCICH‡

La creciente evolución del conocimiento y la permanente aplicación de los adelantos técnicos en la emisión y procesamiento de los ultrasonidos han generado un significativo avance de la ecocardiografía desde su aparición alrededor del año 1955.[1-14]

Estos adelantos han transformado al método en una herramienta cada vez más empleada en los estudios de las diferentes patologías cardíacas.[15]

Para sostener ese crecimiento y mejorar permanentemente la calidad de la técnica es imprescindible la realización e interpretación de la misma por profesionales altamente capacitados.

Es necesario que la formación de quien haya decidido dedicarse a la realización de estudios ecocardiográficos se lleve a cabo a través de programas de entrenamiento de postgrado, adecuadamente organizados y desarrollados en instituciones con reconocido prestigio asistencial y académico.

Sin embargo, a pesar de esos lineamientos generales, no es fácil lograr, ni siquiera en los países líderes en el tema, los objetivos enunciados, tanto en la ecocardiografía[16-20] como en otras áreas de formación del cardiólogo[21-23].

La ausencia de propuestas educativas globales ha generado una importante diversidad de ofertas, con su correspondiente dispersión de esfuerzos que conducen a disminuir la calidad del resultado final. La formación adecuada debería generar profesionales capacitados tanto para la realización de la técnica como para la aplicación del razonamiento científico y la planificación y desarrollo de tareas de investigación que determinarán la interrelación básica de los tres pilares de la formación médica: asistencia, docencia e investigación.

* Directores del Magíster de Ultrasonido en Cardiología.
† Coordinador del Magíster de Ultrasonido en Cardiología.
‡ Asesora Pedagógica del Departamento de Graduados, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP.
Dirección postal: Calle 60 y 120. 1900 La Plata. Pvcia. de Buenos Aires. Argentina.
e-mail: eescu@impsat1.com.ar

Como resultado de ese análisis, en el año 1997 se presentó ante las autoridades de la Facultad de Ciencias Médicas, y por su intermedio a la Universidad Nacional de La Plata, una propuesta educativa diferente para la formación de cardiólogos en el ámbito de la ecocardiografía: el Magíster de Ultrasonido en Cardiología. De esa manera se generó por primera vez una oferta de ese tipo en el ámbito de la cardiología y, específicamente, en el de la ecocardiografía. El proyecto fue aprobado por el Consejo Superior de la Universidad y a partir de diciembre de ese año se comenzó con la nueva actividad de postgrado.

El presente trabajo tiene como objetivo analizar los resultados de esa experiencia educativa al haber transcurrido ya cuatro años (dos promociones) desde el momento de su puesta en marcha.

METODOLOGIA

a. Estructura curricular

La estructuración de esta actividad se basó en los considerandos de la Ordenanza 205/87 de la Universidad Nacional de La Plata de acuerdo con normativas generales emanadas del Ministerio de Cultura y Educación de la Nación y según reglamentación dispuesta por la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) (artículo 5, apartado 2 de la Reglamentación de la Ordenanza 205 aprobada por el Consejo Académico en sesión del 25 de agosto de 1985).

Las actividades docentes se desarrollaron a lo largo de dos años lectivos a través de:

1. ***Cursos básicos de acreditación obligatoria***

a) Introducción a la metodología científica.
b) Bioestadística.

Estos cursos fueron desarrollados y dictados por los docentes designados en el Programa de Postgrado del Departamento de Graduados de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP. Tuvieron una carga horaria de 100 horas cada uno, con un 50% de actividades prácticas y un 50% de trabajos de investigación.

2. ***Cursos específicos de acreditación obligatoria***

a) Curso de capacitación en ecocardiografía I.

b) Curso de capacitación en ecocardiografía II.

Estos cursos fueron desarrollados y dictados por los docentes del Magíster de Ultrasonido en Cardiología y los docentes de unidades académicas de la UNLP. Ambos fueron correlativos y de duración anual.

Características: teórico-práctico, con evaluación final.

Carga horaria: cien horas (60% de actividad práctica).

Forma de desarrollo: se realizaron 10 actividades teórico-prácticas.

Actividades teóricas: se realizaron los días viernes (una actividad mensual desde marzo hasta diciembre con dos semanas intensivas en abril y en octubre).

Actividades prácticas: los días viernes se realizaron, interpretaron e informaron los estudios con un docente responsable, en laboratorios de ecocardiografía especialmente designados. Los laboratorios debían contar con equipos para realizar los estudios en modo M, 2D y Doppler color, funcionando en hospitales o instituciones que reunieran los requisitos preestablecidos. Los días sábado se interpretaron casos con exhibición de videos o material correspondiente entre los participantes y los docentes.

Evaluación final: 1) se exigió el 80% de asistencia a las actividades teóricas y prácticas; 2) se hizo la evaluación final con un examen teórico en base a 50 preguntas con respuesta por elección múltiple; 3) se realizó un examen práctico en base a la interpretación de 10 trazados ecocardiográficos. Se dio por aprobado el curso con un porcentaje superior al 60% de respuestas correctas y la lectura de no menos de 7 trazados ecocardiográficos.

3. ***Cursos de perfeccionamiento optativo***

a) Curso de eco estrés.

b) Curso de eco transesofágico.

c) Curso de eco Doppler vascular.

Características: teórico-práctico, con evaluación final.

Carga horaria: 54 horas (45% de actividades prácticas).

Forma de desarrollo: se realizaron seis unidades teórico-prácticas.

Actividades teóricas: se desarrollaron los días viernes y en semanas intensivas.

Actividades prácticas: se desarrollaron los días sábado con discusión de casos y exhibición de videos o material correspondiente entre los participantes y docentes.

Evaluación final: 1) se exigió el 80% de asistencia a las actividades teóricas y prácticas; 2) se hizo la evaluación final con un examen teórico en base a 50 preguntas con respuesta por elección múltiple; 3) se realizó un examen práctico en base a la interpretación de 10 trazados ecocardiográficos. Se dio por aprobado el curso con un porcentaje superior al 60% de respuestas correctas y la lectura de no menos de 7 trazados ecocardiográficos.

4. ***Seminarios optativos***

Estos seminarios fueron coordinados por docentes del Magíster de Ultrasonido en Cardiología y de la Cátedra de Postgrado en Cardiología. Tuvieron una carga horaria de 80 horas, de las cuales 30 correspondieron a la realización de una monografía. Se consideraron aprobados con el 80% de asistencia y un informe monográfico de conclusiones.

a) Ultrasonido en cardiopatías congénitas.

b) Ultrasonido en valvulopatías y endocarditis infecciosa.

c) Avances en la aplicación del ultrasonido en cardiopatía isquémica.

d) Nuevos horizontes del ultrasonido en cardiología.

5. ***Tesis del Magíster***

Para obtener el título fue necesaria la realización de un trabajo de tesis, de acuerdo con los requerimientos del artículo 11 de la ordenanza 205 del Honorable Consejo Superior de la UNLP, que fue evaluado teniendo en cuenta los artículos 19 al 23 de la ordenanza 205 y el artículo 6 de la resolución 1900 del Consejo Académico de la Facultad de Ciencias Médicas.

Los trabajos de tesis fueron dirigidos por los profesores del Magíster, por disposición de la Comisión de Grado Académico en consenso con los graduados, teniendo una carga horaria total de 240 horas para su elaboración.

6. ***Taller de tesis***

Esta actividad, con una carga horaria de 200 horas, tuvo como finalidad la discusión y evaluación periódica de los respectivos trabajos de tesis. La misma consistió en la presentación de observaciones preliminares ante el cuerpo docente del Magíster con la presencia de un profesor extranjero en por lo menos dos de los talleres.

7. ***Concurrencias complementarias***

Los profesionales inscriptos en el Magíster debieron acreditar la concurrencia a laboratorios de ecocardiografía reconocidos previamente por las autoridades del Magíster, con el objetivo de reforzar la aplicación práctica de los conocimientos ad-

TABLA 1
CONTENIDO CURRICULAR Y CONDICIONES PARA APROBAR LAS DIFERENTES ACTIVIDADES

Curso	*Características*	*Puntaje**	*Evaluación*
Metodología de la investigación	Obligatorio	0,5	Trabajo final
Bioestadística	Obligatorio	0,5	Trabajo final
Ecocardiografía I	Obligatorio	2	Evaluación final
Ecocardiografía II	Obligatorio	2	Evaluación final
Eco transesofágico	Optativo	1	Evaluación final
Eco estrés	Optativo	1	Evaluación final
Eco Doppler vascular	Optativo	1	Evaluación final
Seminario			
Endocarditis infecciosa	Optativo	1	Monografía
Valor del ultrasonido en el estudio de las valvulopatías	Optativo	1	Monografía
Cardiopatías congénitas	Optativo	1	Monografía
Nuevos horizontes del ultrasonido	Optativo	1	Monografía
Taller de tesis			

* Para la obtención del Magíster deberá tener un total de 8 puntos, de los cuales sólo 2 podrán ser de seminarios.

quiridos en la lectura e interpretación de estudios ecocardiográficos. La concurrencia considerada, que se llevó a cabo en los lugares de residencia de los participantes, completó una carga horaria total de 200 horas.

En la Tabla 1 de pueden analizar las características de todas las actividades mencionadas hasta aquí.

b. Condiciones para el ingreso y selección de los aspirantes

Solamente fueron inscriptos los médicos especialistas en Cardiología con título expedido por entidades reconocidas (universidades nacionales, colegios de médicos, etc.).

Sobre el total de aspirantes se realizó una selección en base al resultado de una prueba escrita sobre temas de Cardiología Clínica, una prueba de interpretación de textos en inglés, el análisis de los antecedentes curriculares y la realización de una entrevista personal.

c. Cuerpo docente

La plantilla docente contó con un cuadro de profesores invitados (3 de Estados Unidos, 1 de España, 2 de Italia y 2 de Argentina), docentes invitados (1 de Uruguay, 6 de Capital Federal, 2 de Rosario y 2 de Córdoba) y docentes auxiliares (11 de La Plata), siendo convocados también tres egresados de la primera promoción para el dictado de actividades durante la segunda promoción.

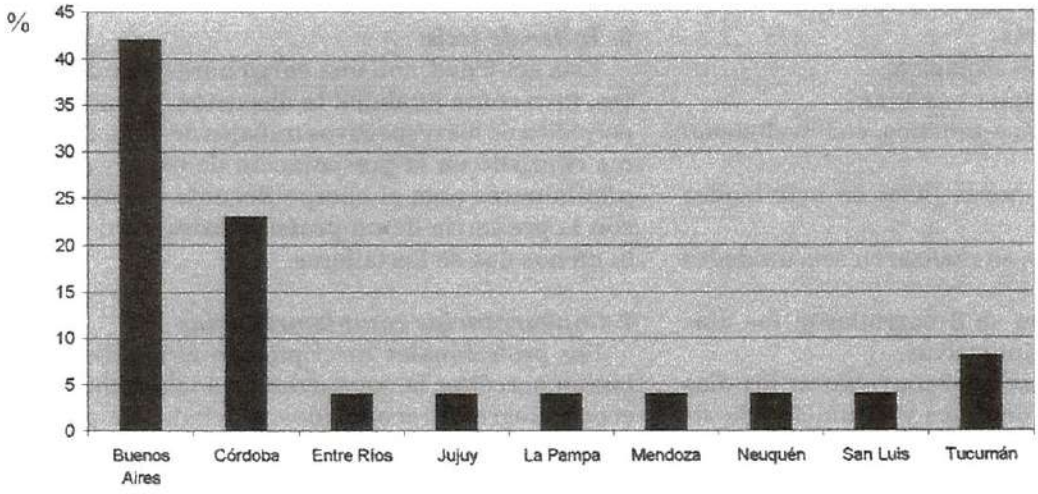


Figura 1. Distribución de los alumnos por provincias. Puede observarse que la mayoría de los participantes de estas promociones residen en las provincias de Buenos Aires y Córdoba.

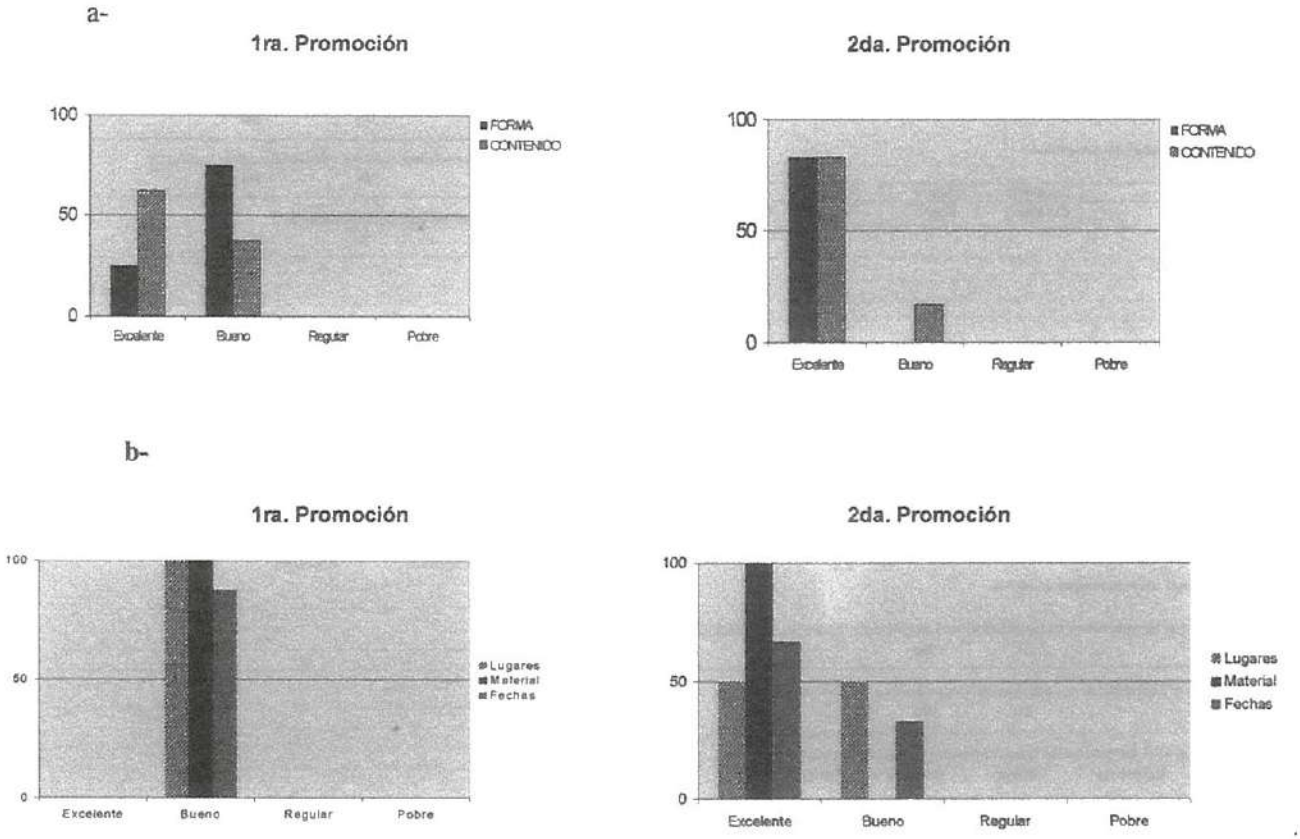


Figura 2. Distribución de las respuestas a las diferentes preguntas de la encuesta analizadas separadamente según cada promoción. a: la respuesta corresponde a la pregunta "Evaluación total del programa". b: la respuesta corresponde a la pregunta "Evaluación de los aspectos organizativos".

d. Evaluación del proceso de enseñanza-aprendizaje

Para llevar a cabo esta evaluación se realizó, al final de los cursos, una encuesta anónima y no obligatoria que tuvo como objetivo permitir al alumno hacer un análisis desde su perspectiva tanto sobre los aspectos organizativos como sobre los curriculares de la actividad. La Figura 3 muestra la encuesta realizada.

RESULTADOS

Población

En total se incorporaron a la actividad 26 alumnos en las dos promociones (16 en la primera y 10 en la segunda). La edad del grupo fue 40 ± 7,01 años en la primera promoción y 37 ± 6,31 años en la segunda, con un promedio de actividad en el ejercicio profesional de 12,6 ± 7,49 años. Tres de los 26 alumnos fueron de sexo femenino.

El 65% de los alumnos (n = 17) provenían de zonas distantes más de 300 km de la ciudad de La Plata (Figura 1).

Cumplimiento de actividades

Veinticuatro alumnos cumplieron el total de las actividades teórico-prácticas, registrándose una deserción de 2 alumnos (9%), ambos de la primera promoción.

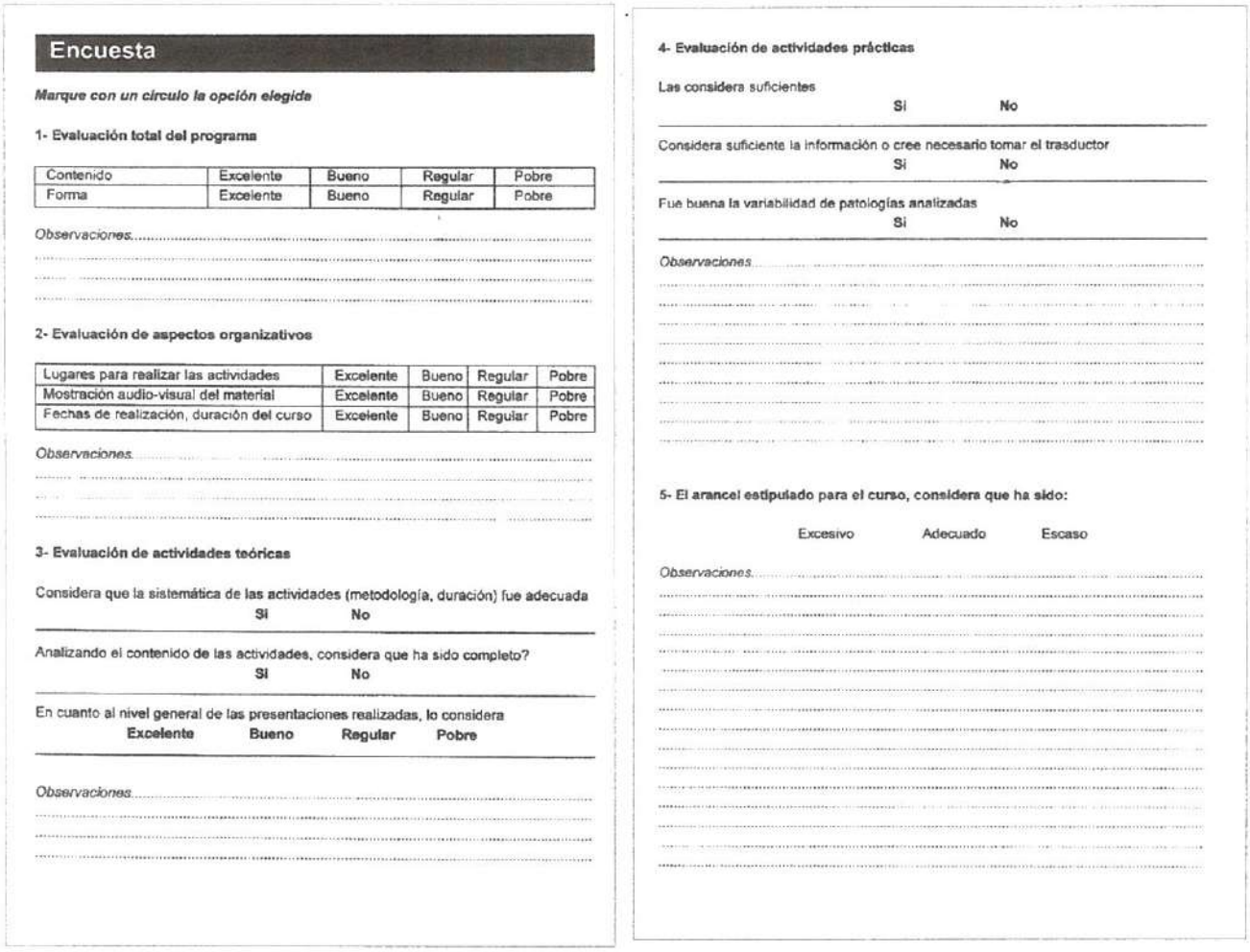
Tesis

Fueron presentados 17 planes de tesis, todos aprobados por el Consejo Académico de la Facultad. El temario desarrollado en cada tesis puede ser analizado en la Tabla 2. Una tesis fue defendida y aprobada por su autor y 5 están siendo consideradas para su defensa (Tabla 1).

Encuestas

La evaluación del proceso de enseñanza-aprendizaje obtenida mediante las encuestas mostró que sobre el total de alumnos respondieron 8/14 (57%) alumnos en el primer curso y 6/10 alumnos en el segundo curso, lo que hace un total de 14/24 (60,8%) alumnos.

En la evaluación del programa según forma y contenido se puede observar que en la primera promoción las respuestas se repartieron entre "excelente" y "bueno", con un porcentaje menor de "ex-



Encuesta

Marque con un círculo la opción elegida

1- Evaluación total del programa

Contenido	Excelente	Bueno	Regular	Pobre
Forma	Excelente	Bueno	Regular	Pobre

Observaciones

2- Evaluación de aspectos organizativos

Lugares para realizar las actividades	Excelente	Bueno	Regular	Pobre
Mostración audio-visual del material	Excelente	Bueno	Regular	Pobre
Fechas de realización, duración del curso	Excelente	Bueno	Regular	Pobre

Observaciones

3- Evaluación de actividades teóricas

Considera que la sistemática de las actividades (metodología, duración) fue adecuada
Si No

Analizando el contenido de las actividades, considera que ha sido completo?
Si No

En cuanto al nivel general de las presentaciones realizadas, lo considera
Excelente Bueno Regular Pobre

Observaciones

4- Evaluación de actividades prácticas

Las considera suficientes
Si No

Considera suficiente la información o cree necesario tomar el trasductor
Si No

Fue buena la variabilidad de patologías analizadas
Si No

Observaciones

5- El arancel estipulado para el curso, considera que ha sido:

Excesivo Adecuado Escaso

Observaciones

Figura 3. Copia de la encuesta realizada a los alumnos donde se pueden analizar las características de las preguntas realizadas y las opciones para responder.

celente" para la forma y mayor para el contenido. Al observar las respuestas del segundo curso se aprecia que la totalidad de los encuestados consideró "excelente" la forma y el 83% consideró también "excelente" el contenido (Figura 2a).

Al considerar en forma particular algunos aspectos organizativos, como lugar de realización de las actividades, material utilizado y fechas de realización de las mismas, se observa cómo los participantes de la segunda promoción mejoran las consideraciones de los de la primera promoción quienes no consideraron ninguno de los ítems como "excelente" (Figura 2b).

Evaluación externa

Siguiendo las normas impuestas por el Ministerio de Cultura y Educación Argentina, resolución 1168/97, ordenanza 013/97 de la Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria (CONEAU) se evaluó en el mes de julio del año 1999, acreditando la carrera de Magíster de Ultrasonido en Cardiología con categoría Bn, según resolución N° 318/99.

DISCUSION

La falta de propuestas educativas globales para la preparación del cardiólogo en el área específica de la ecocardiografía puede ser consecuencia, por un lado, del vertiginoso crecimiento experimentado por la técnica que ha llegado a superar la capacidad de respuesta para acompañar al mismo, y por otro, a la falta de reconocimiento del método, al menos hasta ahora, como una verdadera subespecialidad dentro de la Cardiología.

El significativo aporte que este método diagnóstico tiene para la toma de decisiones en el manejo del paciente cardíaco, asociado con la necesidad de obtener una adecuada ecuación costo-beneficio, obligan a ofrecer una prestación de alta calidad que solamente se puede brindar mediante la correcta

TABLA 2
TEMARIO DE LOS PROYECTOS DE TESIS

1. La hipertensión arterial sistémica ¿produce hipertrofia de ventrículo derecho?*
2. Masa ventricular en normotensos hijos de hipertensos.
3. Historia natural de la estenosis valvular aórtica leve, estudio ecocardiográfico.
4. Ecocardiografía y PET en la valoración completa prequirúrgica del paciente con patología estructural cardíaca.
5. Visualización del endocardio del ventrículo izquierdo con segunda armónica.*
6. Utilidad del Doppler tisular en el estudio de la función diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes hipertensos.*
7. *Power motion* comparado con análisis convencional de la señal para evaluación de la definición del endocardio del ventrículo izquierdo.*
8. Evaluación de la función diastólica con Doppler color en modo M en pacientes hipertensos.
9. Función diastólica ventricular izquierda en el embarazo normal y en la embarazada hipertensa.
10. Eco Doppler tisular pulsado en cardiopatía isquémica. Su utilidad en la detección y análisis de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.°
11. Evaluación de la función sistólica y diastólica ventricular derecha mediante Doppler tisular pulsado en pacientes pediátricos con sobrecarga de presión y/o volumen de cavidades derechas.
12. Evaluación de la reserva de flujo de la arteria mamaria interna con dipiridamol: utilidad de los ecopotenciadores.
13. El ultrasonido de las arterias renales: impacto diagnóstico de los ecorrealzadores y de un nuevo índice de velocidades.*
14. Comparación de los efectos de la terapia de reemplazo hormonal sobre la función diastólica en mujeres postmenopáusicas según la vía de administración transdérmica u oral.
15. Evaluación de las estenosis carotídeas severas por eco Doppler color contrastado; utilidad en el diagnóstico y su correlación con la angiografía.
16. Efectos de la terapia de reemplazo hormonal sobre la enfermedad cardíaca.
17. Análisis de la estructura y función ventricular izquierda en pacientes crónicamente expuestos a gran altitud sin patología cardiovascular concomitante.

* Para ser defendidas. ° Defendida y aprobada.

formación de los encargados de aplicarla. De todas formas, y considerando lo analizado anteriormente acerca de la velocidad de crecimiento del conocimiento, es importante que en ese proyecto formativo se activen y refuercen los mecanismos para estimular la actualización permanente en el educando más allá del objetivo específico de cumplir únicamente con el período formativo de dos años.

Teniendo en cuenta este análisis, las ofertas educativas que se desarrollen dentro del marco universitario parecen ser las que mayores posibilidades ofrecen para lograr los objetivos buscados.

Si se analiza específicamente la ordenanza 205/87 de la Universidad Nacional de La Plata[24] se encuentran, dentro de las Carreras de Grado Académico, programas para carreras de especialización y doctorado que quedan fuera de nuestros propósitos y para Magíster cuyas características académicas resultan absolutamente compatibles con las necesidades planteadas para la formación en el campo de la ecocardiografía. En este tipo de oferta educativa no solamente se dan las posibilidades de actualización sino que se trata también de generar en cada educando actitudes críticas y de investigación.

En los últimos años, probablemente en coincidencia con la aparición de necesidades similares en otros campos, han aparecido ofertas crecientes de este tipo de carreras de grado definidas como maestrías, *masters* (anglicismo impuesto por el uso académico, frente a la española maestría) o magíster (palabra latina con igual significado para designar este tipo de actividades en la UNLP), principalmente en disciplinas no médicas.

Los objetivos que nos habíamos planteado para determinar las características de los ingresantes quedan claramente expresados en el perfil de los profesionales que cumplieron estos dos ciclos, la mayoría de ellos con más de 10 años de actividad profesional y muchos con experiencia en la realización de la práctica de ecocardiografía. Como surge del análisis de sus procedencias, un 57% residía y desarrollaba su actividad profesional en ciudades del interior del país sin vinculación con centros académicos, lo que disminuía la posibilidad de mejorar su formación. La forma de organización y cronograma del currículum del Magíster, ha sido diseñada para modificar lo mínimo posible las actividades profesionales de cada educando en su lugar de trabajo, sin alterar la carga horaria.

El perfil mencionado de los educandos, su lugar de procedencia y la característica de la propuesta curricular ofrecida, podrían ser considerados multifactores que generaron en los dos cursos dictados hasta la actualidad un alto grado de adherencia a la actividad con sólo 2 deserciones durante el primer ciclo.

La principal dificultad en el desarrollo de estas actividades de carrera de grado académico que, a su vez, determina la disminución en el número de los alumnos que a pesar de cumplimentar las acti-

vidades curriculares no obtienen la certificación de la carrera, es el bajo número de tesis elaboradas. Si uno de los objetivos buscados era precisamente motivar la actualización permanente y estimular el desarrollo de una actitud crítica, el desarrollo de un proyecto y la tesis en sí son las herramientas que sustentan ese objetivo.

La falta de formación en el desarrollo del pensamiento científico, unida a las dificultades para ponerse en contacto con centros académicos que padecen la mayoría de los alumnos, hacían presuponer una gran dificultad para alcanzar las metas propuestas. Sin embargo en estos 4 años de actividad la elaboración de los trabajos de tesis generó realmente una significativa motivación en la mayoría de los alumnos del Magíster, lo cual quedó reflejado en el número de proyectos presentados (65% del total de los mismos). La participación activa de todos los alumnos en la discusión de los proyectos bajo la guía de los directores del Magíster, enriquecida con los aportes de los profesores invitados, así como la planificación de la obtención de los datos teniendo en cuenta la posibilidad de cada alumno en sus lugares de trabajo, explican en parte esos resultados.

La dinámica que impera en los procesos de enseñanza-aprendizaje quedó reflejada en la mayoría de los resultados de la evaluación realizada por los alumnos de la segunda promoción. Lo analizado por los educandos de la primera promoción generó algunos cambios en la actitud docente que mejoraron, sin duda, la calidad de la oferta, y eso explica los resultados referidos.

La experiencia de estos 4 años de desarrollo de esta actividad educativa nos deja ver que por su intermedio se logra una formación en el campo de la ecocardiografía no solamente para promover expertos en esta disciplina sino, y a través de ello, para lograr una mejor asistencia de la salud, un mejor aprovechamiento de los recursos diagnósticos y la multiplicación de conductas críticas como punto de partida para cada uno de los egresados.

Bibliografía

1. Doppler CJ: Uber dass fabrige licht der doplesterne. A bhandlumgen der Koniglishen Bohmischen Desellsehaft der Wissenchaftem 2: 465, 1842.
2. Curie P, Curie J: Development par pression de l'électricité polaire dans les cristaux hémièdres a fecs inclinées. Comptes Rendus 91: 291-295, 1880.
3. Sokolov SY: Means for indicating flaws in material. US Patent 1, 164, 125: 1937.
4. Firestone FA: Flow detecting device and measuring instrument. US Patent 1, 280, 226, 1942.
5. Ludwing GD, Strurhers FX: Considerations underlying the use of ultrasound to detect gall stones and foreign bodies in tissues. Naval M Research Intr Project. MN 004:001. Report 4; 1949.
6. Holmes JR, Howry DH, Posakony GJ y col: Ultrasonic visualization of soft tissue structures in the body. Trans Am Clin Climatol Assoc 1954; 55: 208.
7. Wild JJ, Reid JM: Diagnostic use of ultrasound. Br J Phy Med 1956; 19: 248.
8. Edler I, Hertz CH: Use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of movements of heart walls. Kungl Fysiogr Salsk Lund Forth 1954; 24: 40.
9. Vanderberg BF, Rath LS, Stuhlmuller P y col: Estimation of left ventricular cavity area with an on line, semiautomated echocardiographic edge detection system. Circulation 1992; 86: 159.
10. Lang RM, Vignon P, Weinert L y col: Echocardiographic quantification of regional left ventricular wall motion using color-kinesis. Circulation 1996; 93: 1877-1885.
11. Winsberg F: Power Doppler sonography. J Ultrasound Med 1995; 15: 164.
12. Vanderberg BF, Oren RM, Lewis J y col: Evaluation of color kinesis, a new echocardiographic method for analyzing regional wall motion in patients with dilated left ventricles. Am J Cardiol 1997; 79: 645-650.
13. Thomas J, Rubi DN: Tissue harmonic imaging: why does it work? J Am Soc Echocardiogr 1998; 11: 803-808.
14. Escudero E, Ronderos R, Corneli D y col: Valor de los ecorrealzadores en la definición del endocardio ventricular izquierdo cuando se utiliza segunda armónica tisular. Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 475-479.
15. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practical Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography): ACC/AHA Guidelines for the clinical application of echocardiography. Circulation 1997; 95: 1686-1744.
16. Roudaut R, Touche T, Cohen A y col: Recommendations of the French Society of Cardiology for the training of echocardiographers and performing echocardiograms. Arch Mal Coeur Vaiss 1998; Suppl 1: 7-14.
17. Kogan AD: Survey of hospital-based echocardiography services. J Am Soc Echocardiogr 1998; 11: 898-901.
18. Clinical competence in adult echocardiography. A statement for physicians from the ACP/ACC/AHA Task Force on Clinical Privileges in Cardiology. Circulation 1990; 81: 2032-2035.
19. Pearlman AS, Gardin JM, Martin RP y col: Guidelines for optimal physician training in echocardiography. Recommendations of the American Society of Echocardiography Committee for Physician Training in Echocardiography. Am J Cardiol 1987; 60: 158-163.
20. DeMaria AN, Crawford MH, Feigenbaum H y col: 17th Bethesda Conference: Adult cardiology training. Task Force IV: Training in echocardiography. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 1207-1208.
21. Yu E: The assessment of technical skills in a cardiology training program: is the ITER sufficient? Can J Cardiol 2000; 16: 457-462.
22. Eisenberg MJ, Rice S, Schiller NB: Guidelines for Physician Training in Advanced Cardiac Procedures: the importance of case mix. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1723-1725. Training in echocardiography. Education and Training Subcommittee of the British Society of Echocardiography. Br Heart J 1994; 71 (Suppl 4): 2-5.
23. Feigenbaum H: Echocardiography: an overview. J Am Coll Cardiol 1983; 1: 216-224.
24. Actividades de Postgrado Universidad Nacional de La Plata. Ordenanza N° 205/1987; Expediente Código 100 N° 30637. La carrera de grados académicos y su régimen (Reglamentación de la Ordenanza 205) Facultad de Ciencias Médicas, Reglamento 1900, 1989.

Certificado de Especialista de la Federación Argentina de Cardiología. Recertificación (REVAFAC)

La Revista de la Federación Argentina de Cardiología ha incorporado un sistema de evaluación que tiene como objetivo principal posibilitar la obtención de puntaje no presencial para la recertificación de la especialidad en Cardiología.

Utiliza la Revista como medio de evaluación, mediante la lectura y el análisis razonado de sus artículos. La respuesta a un cuestionario adjunto facilita la posibilidad de obtener los créditos.

Cada pregunta consta de cuatro opciones, de las cuales una es correcta. Esta respuesta surge de la lectura del artículo en cuestión o de la bibliografía mencionada.

En general, se seleccionan los principales artículos y se formulan 30 preguntas. El interesado debe responder en la grilla adjunta, separarla, anotar sus datos personales y enviarla al Comité de Docencia de la FAC antes de la fecha indicada en el cuestionario respectivo.

El test se considerará aprobado con 25 respuestas correctas. Cada formulario correctamente respondido aportará 25 puntos que serán acreditados al Especialista y válidos para la recertificación. El Comité de Docencia otorgará un certificado en el cual conste la evaluación (resultado) y el puntaje acordado.

CUESTIONARIO DE EVALUACION

Importante. Enviar antes del 05/12/2003

1. **Señale lo correcto. Las enfermedades cardíacas crónicas, en su progresión hacia la etapa terminal, se caracterizan por:**
   a) pérdida irreversible de cardiomiocitos.
   b) hay una replicación inadecuada de miocitos.
   c) que el corazón posee actividad mitótica.
   d) todo lo anterior es correcto.

2. **El objetivo primario de la terapia celular postinfarto consiste en repoblar la cicatriz necrótica. Con cuál de estas vías podría alcanzarse ese objetivo:**
   a) estimular a los cardiomiocitos residuales a entrar en un ciclo mitótico.
   b) terapia génica que consiste en la transformación de los fibroblastos de la cicatriz miocárdica en células contráctiles mediante transfección génica o con el uso de factores de crecimiento.
   c) provisión de células exógenas con potencial contráctil en la zona infartada.
   d) las respuestas "a", "b" y "c" son correctas.

3. **De la pregunta anterior (número 2), señale cuál sería la respuesta *más realista*:**
   a) "a"
   b) "b"
   c) "c"
   d) "d"

4. **Referente a las células madre o *stem cell*, señale la expresión correcta:**
   a) ningún órgano maduro conserva células precursoras indiferenciadas.
   b) las células precursoras o indiferenciadas, no especializadas, son llamadas *stem cell* o células troncales.
   c) las células troncales difieren de las células madre por su grado de diferenciación.
   d) las células madre no se han detectado en el cerebro ni en los músculos.

5. **Philipe Menasché realizó el primer trasplante celular en el ser humano en:**
   a) enero de 1998.
   b) abril de 2001.
   c) junio de 2000.
   d) diciembre de 2002.

6. **Señale lo correcto. Respecto a los resultados del trasplante celular obtenidos hasta la fecha, muestran:**
   a) el estado de los pacientes no mejoró.
   b) se obtuvo un aumento significativo de la fracción de eyección en la ecocardiografía en los segmentos injertados.
   c) no se observó engrosamiento sistólico en los segmentos injertados.
   d) no se realiza ningún estudio multicéntrico a la fecha para corroborar los resultados.

7. **Señale lo correcto. Respecto de los mecanismos por los que los mioblastos implantados mejoran la función ventricular:**
   a) no han sido elucidados.
   b) se considera que el sostén estructural que proporcionan las células injertadas puede contribuir a limitar un remodelado ventricular excesivo.
   c) las células musculares esqueléticas podrían contraerse en reacción al estímulo mecánico extrínseco que significan los latidos cardíacos.
   d) "a", "b" y "c" son correctas.

8. **Señale lo correcto. Respecto a las experiencias iniciales relacionadas con el trasplante de células madre de la médula ósea:**
   a) existen a la fecha datos referidos a la supervivencia celular a largo plazo.
   b) no está demostrado que se acoplen mecánica y eléctricamente con las células receptoras.
   c) está demostrado que propagan adecuadamente el impulso.
   d) "a", "b" y "c" son correctas.

9. **Señale lo correcto. Qué aspectos quedan aún por analizar para lo cual se necesitan nuevos estudios:**
   a) la concentración celular exigida.
   b) la potencial propiedad arritmogénica.
   c) la detección apropiada de las células madre trasplantadas.
   d) "a", "b" y "c" son correctas.

10. **Señale lo INCORRECTO. Respecto de las drogas antimitóticas y la angioplastia:**
    a) la angioplastia transluminal percutánea fue introducida por Gruentzig en 1977.
    b) la principal limitación de la angioplastia la constituye la reestenosis.
    c) la introducción del *stent* coronario probó ser superior a la dilatación con balón en la reducción de la reestenosis.
    d) el *stent* no falla en controlar el problema de la proliferación medio intimal.

11. **Para hablar de reestenosis intra-*stent* se exige que la disminución de la luz en el interior del vaso angioplastiado supere:**
    a) el 30%
    b) el 50%
    c) el 70%
    d) el 90%

12. **Las estenosis intra-*stent* son sintomáticas en un porcentaje cercano al:**
    a) 20%
    b) 35%
    c) 50%
    d) 65%

13. **Requieren la necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización del vaso tratado:**
    a) 10 a 20%
    b) 20 a 30%
    c) 30 a 40%
    d) 50 a 60%

14. **Las principales drogas antimitóticas que están bajo investigación para prevenir la reestenosis intra-*stent* son:**
    a) sirolimus.
    b) taxol.
    c) actinomycin D.
    d) "a" y "b" son correctas.

15. **Señale lo correcto. La aplicación del agente antimitótico en el sitio de la lesión:**
    a) es inferior a la administración sistémica.
    b) utiliza como plataforma de la droga un *stent*.
    c) no permite conseguir concentraciones adecuadas.
    d) "a", "b" y "c" son correctas.

16. **Cuál de estos agentes actúa como antineoplásico:**
    a) batimastat.
    b) taxol.
    c) dexametasona.
    d) heparina.

17. **La reducción de la reestenosis tras la angioplastia se debería a:**
    a) el efecto mecánico del *stent*.
    b) el efecto citostático de las drogas antimitóticas.
    c) la acción de "a" y "b".
    d) ninguno de los dos previos.

18. **Qué requisitos debe tener el *carrier*:**
    a) bio y vascular compatible.
    b) no trombogénico.
    c) no corrosivo.
    d) las respuestas "a", "b" y "c" son correctas.

19. **Señale lo INCORRECTO. La droga a utilizar como antimitótico en el *stent*:**
    a) debe ser altamente hidrofílica.
    b) hay que considerar la potencia y toxicidad.
    c) permite acción precisa en el sitio de la lesión.
    d) debe mantener niveles terapéuticos en la pared del vaso.

20. **De estas drogas señale cuál es un agente citostático (y no un agente citotóxico):**
    a) sirolimus.
    b) paclitaxel.
    c) actinomicina D.
    d) radiación.

21. **El precondicionamiento isquémico es un mecanismo de:**
    a) protección exógena favorecido por drogas.
    b) protección endógena contra el infarto.
    c) mecanismo mixto.
    d) nada de lo anterior es correcto.

22. **Reimer en 1986 encontró, estudiando la génesis del daño miocárdico:**
    a) que existía una disminución inicial del

contenido de ATP durante el primer episodio isquémico.
b) que los restantes episodios no implicaban variación significativa en los niveles de ATP.
c) que no todos los animales se infartaban.
d) "a", "b" y "c" son correctas.

23. El precondicionamiento isquémico:
a) siempre protege contra el infarto.
b) está demostrado que siempre protege contra las arritmias.
c) no es probable que la protección se extienda a otras consecuencias adversas, tales como la inducción de apoptosis.
d) no es probable que la protección se extienda a otras consecuencias adversas, tales como la inducción de disfunción endotelial.

24. El precondicionamiento isquémico:
a) retarda la muerte celular.
b) evita la muerte celular.
c) no protege contra el infarto.
d) no modifica la evolución.

25. El tiempo de isquemia y el número de episodios isquémicos es igual para todos los animales utilizados para estudiar el precondicionamiento isquémico:
a) sí.
b) no.
c) no se evaluó.
d) no tiene mayor importancia.

26. La isquemia:
a) genera la liberación de adenosina.
b) la adenosina no protege contra la isquemia.
c) los receptores A_2 de adenosina parecen participar del precondicionamiento.
d) "a", "b" y "c" son correctos.

27. Respecto del factor de necrosis tumoral a (TNFa):
a) es uno de los hallazgos más recientes.
b) la inyección de anticuerpos monoclonales anti TNFa demostró reducir significativamente la extensión del daño tisular irreversible en el infarto agudo de miocardio.
c) el TNFa tendría una acción deletérea en situaciones de isquemia y reperfusión.
d) "a", "b" y "c" son correctas.

28. Señale cuáles son los antagonistas selectivos de la tirosina kinasa (TK):
a) lavendustin a.
b) 12 lipoxigenasa.
c) genisteína.
d) las repuestas "a" y "c" son correctas.

29. Señale cuál de las subfamilias de las proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPKinasas) parecen estar involucradas en el precondicionamiento isquémico:
a) ERK.
b) JNK.
c) p38.
d) las respuestas "a", "b" y "c" son correctas.

30. Señale lo correcto. Desde que fuera descripto por primera vez el precondicionamiento isquémico varias explicaciones probables fueron postuladas y sucesivamente descartadas, de manera que aún hoy, y a pesar del grado de adelanto en el conocimiento del fenómeno, no se conoce con certeza qué es lo que precondiciona. La mayor parte de los autores coinciden en señalar que el efector final es:
a) el canal de potasio dependiente de ATP (K^+-ATP).
b) los efectos sobre el metabolismo del glucógeno y el balance energético.
c) la participación del intercambiador Na^+/H^+.
d) la síntesis de proteínas protectoras.

Bibliografía consultada:

1. Linares Casas JC: El trasplante de células precursoras y la reparación del miocardio insuficiente. Lo que sabemos y lo que ignoramos hoy.
2. Vetcher DJ: Drogas antimitóticas en cardiología intervencionista. El comienzo del éxito en la resolución de la reestenosis.
3. del Valle HF y col: Precondicionamiento isquémico clásico.

COMITE REVAFAC
Coordinador: Juan F. Brunetto
Oscar Allal
Carlota Baudino
Miguel A. Pelliteri
Walter Quiroga

GRILLA DE RESPUESTAS

Nombre .....

MP ..... DNI .....

Sociedad a la que pertenece .....

Domicilio ..... CP ..... Tel .....

Localidad ..... Provincia .....

Corresponde a Revista de la Federación Argentina de Cardiología Vol ..... N° ..... Año .....

RESPUESTAS	a	b	c	d
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				

Enviar a: COMITE DE DOCENCIA FAC
La Rioja 881
(5000) Córdoba

Firma

REVAFAC

GRILLA DE RESPUESTAS CORRECTAS

Correspondiente a Rev Fed Arg Cardiol Vol 32 - Nº 2 - Año 2003

RESPUESTAS	a	b	c	d
1				×
2	×			
3		×		
4	×			
5				×
6			×	
7				×
8		×		
9				×
10	×			
11				×
12			×	
13			×	
14	×			
15				×
16		×		
17				×
18			×	
19		×		
20			×	
21				×
22			×	
23				×
24	×			
25				×
26				×
27			×	
28				×
29		×		
30			×	

Notas:

CONCOR®

Bisoprolol

Betabloqueante Cardioselectivo y Cardioprotector



Cardioselectividad 120:1

Directo al corazón



■ En Insuficiencia Cardíaca (CIBIS II n=2647)[1,2]

- ***34% menos Mortalidad General,***
- ***44% menos Muerte Súbita y***
- ***29% menos Mortalidad Cardiovascular vs. placebo.***

■ En Angina de Pecho Estable

- ***Mejoría notable en 9,8 de cada 10 pacientes*** [3]

1 TOMA DIARIA
Su prolongada vida media brinda 24 horas de protección

Presentaciones:

CONCOR 1,25 mg x 20 comp. / **CONCOR 2,5 mg** x 30 comp. / **CONCOR 5 mg** x 30 comp. / **CONCOR 10 mg** x 30 comp.

1. Erdmann E et al."Result from post-hoc analyses of the Cibis II trial: Effects of bisoprolol in high risk patients groups with chronic heart failure" Europ Jour of Heart Failure 3(2001) 469-479 2. "The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): A randomised trial"; Lancet 1999;353:9-13. 3. Wagner G. "The Treatment on patients with angina pectoris with bisoprolol, a new highly selective ß1 adrenoceptor-antagonist. In: Birkenhager WH. et al. (Hg): ß blockade agonist hypertension. Focus of bisoprolol. Proc. of a Symp, Scheveningen - Excerpta Med Amsterdam 1988:57.

LINEA CARDIO VASCULAR

Para mayor información solicitarla al representante
o al Departamento Médico de Merck Química Argentina S.A.I.C.
Artilleros 2436 - (C1428AUN) Buenos Aires Tel.: (011) 4787-8100
Atención al cliente 0800-888-MERCK (63725)
e-mail: merck@merck.com.ar http//:www.merck.com.ar

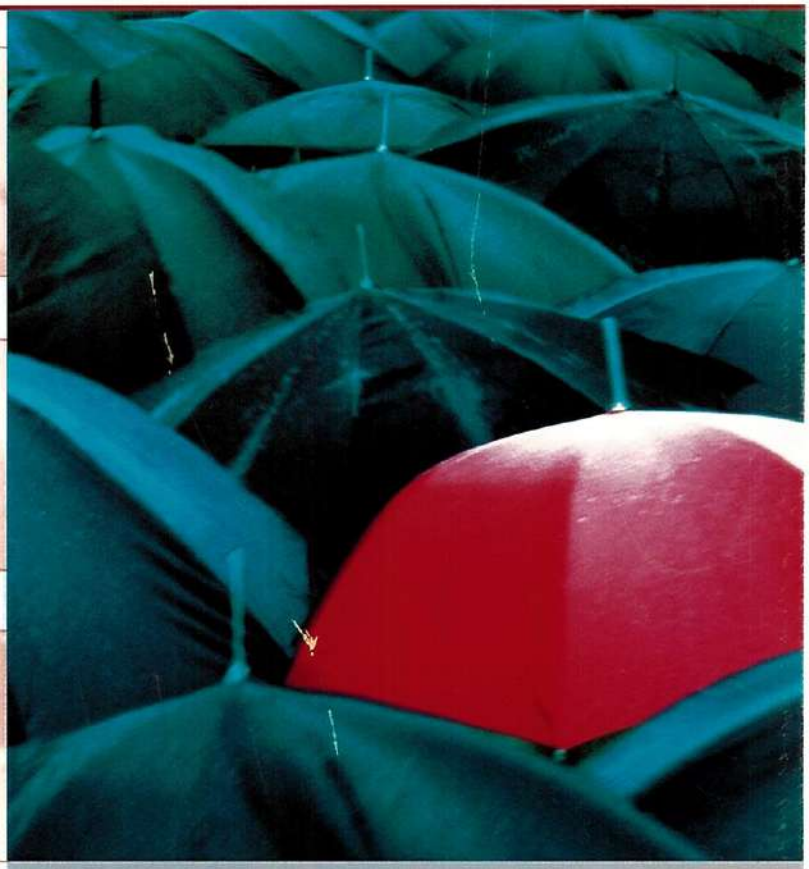
MERCK

AMLOC*

amlodipina original Pfizer

LA AMLODIPINA ORIGINAL

- **EFICACIA** en todos los grados de hipertensión [1,2]
- **SEGURIDAD** y tolerabilidad a corto y largo plazo [2]
- Con el **RESPALDO** y la garantía que ofrece el medicamento original



PAMI 50% DESCUENTO

Aunque parezcan iguales no todos lo son

INFORMACION PARA PRESCRIBIR

INDICACIONES: Hipertensión arterial y angina de pecho. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** La dosis usual inicial de amlodipina es de 5 mg una vez por día tanto para la hipertensión arterial como para la angina de pecho. La dosis puede ser incrementada a un máximo de 10 mg dependiendo de la respuesta individual del paciente. En los estudios realizados no fue necesario un ajuste de la dosificación de amlodipina al administrar concomitantemente diuréticos tiazídicos, betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. **CONTRAINDICACIONES:** Amlodipina está contraindicada en pacientes con sensibilidad conocida a las dihidropiridinas. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO: Uso en Pacientes con Deterioro de la Función Hepática:** Como con todos los antagonistas de los canales de calcio, la vida media de la amlodipina está prolongada en los pacientes con deterioro de la función hepática y las dosis recomendables no han sido aún establecidas. Por lo tanto, esta droga debe ser administrada con cautela en estos pacientes. **Uso en la Insuficiencia Renal:** Amlodipina puede ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal en dosis normales. Amlodipina no es dializable. **Uso en Ancianos:** El tiempo para llegar a la concentración plasmática pico es similar en ancianos y sujetos jóvenes. El clearance de amlodipina tiende a disminuir con un consecuente incremento en el área bajo la curva (ABC) y la vida media de eliminación en pacientes ancianos. Los incrementos en ABC y la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron como se esperaba para el grupo etario estudiado. Amlodipina, es igualmente bien tolerada en dosis similares en los pacientes mayores o en los más jóvenes. Por lo tanto, se recomiendan regímenes de dosificación normales para los ancianos. **EFECTOS ADVERSOS:** Amlodipina es bien tolerada. En los estudios clínicos controlados con placebo que involucraron pacientes con hipertensión o angina, los efectos secundarios más comúnmente observados fueron: cefalea, edema, fatiga, somnolencia, náuseas, dolor abdominal, rubor, palpitaciones y mareos. En estos estudios clínicos no se ha observado ningún patrón de anormalidades en pruebas de laboratorio, relacionadas a amlodipina, que sean clínicamente significativas. Efectos adversos menos comúnmente observados tras la comercialización del medicamento incluyeron alteraciones del hábito intestinal, artralgia, astenia, dispepsia, disnea, hiperplasia gingival, ginecomastia, impotencia, aumento del ritmo diurético, cambios de humor, calambres musculares, mialgia, prurito, rash, trastornos visuales y raramente, eritema multiforme. También se han informado, muy infrecuentemente, ictericia y aumento de las enzimas hepáticas (en general consistente con colestasis). Como con otros bloqueantes de los canales de calcio, los siguientes efectos adversos han sido informados infrecuentemente y no pueden ser distinguidos de la historia natural de la enfermedad de base: infarto de miocardio, arritmias (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación auricular) y dolor precordial. **SOBREDOSIS:** En humanos, la experiencia con sobredosis intencional es limitada. El lavado gástrico puede ser de valor en algunos casos. Los datos disponibles sugieren que una sobredosis de la droga puede provocar vasodilatación periférica excesiva con hipotensión sistémica subsiguiente marcada y probablemente prolongada. La hipotensión clínicamente significativa debida a sobredosis de amlodipina, requiere apoyo cardiovascular activo incluyendo monitoreo frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y control del volumen de fluido circulante y de la producción de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre que no exista ninguna contraindicación para su uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso en revertir el efecto de los bloqueantes de los canales de calcio. La diálisis probablemente no tenga ningún beneficio debido a que amlodipina posee una capacidad de unión a las proteínas plasmáticas elevada. **PRESENTACIONES:** Amloc® 5 mg y 10 mg se presenta en envases conteniendo 20 y 30 tabletas. **REFERENCIAS:** 1. Haria M., Wagstaff AJ. Amlodipine: A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disease. Drugs 1995, 50: 560-586. 2. Documento de Producto. PDR, Edition 2002.

Pfizer

Mayor información a disposición en el Departamento Médico.
Virrey Loreto 2477 (1426) Bs.As., Argentina; Tel.:(011) 4788-7000

*Marca de Pfizer Inc.