ISSN 0326-646X

# REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

VOLUMEN 31 - Nº 1 ENERO-MARZO 2002

SOCIEDADES FEDERADAS

ATLANTICA
ATUEL
BUENOS AIRES
CATAMARCA
CENTRO OESTE DE LA PVCIA. DE BUENOS AIRES
COMAHUE
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 cardiólogo, la hipertensión arterial y los riñones.** *Daniel Piskorz*

## XXI CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA - PREPROGRAMA

## ACTUALIZACIONES

**Terapia de resincronización: bases multifactoriales de mejoría de la función ventricular.** *Edgardo Kaplinsky*

**Miocardiopatías y obesidad.** *Antonio J. Pasca, Gustavo G. Pereiro, Silvia D. Spairani, Isabel Masuda, Hugo Lastiri*

**Hospital de día: una metodología eficaz para el estudio de la hipertensión arterial.** *Edmundo I. Cabrera Fischer, Alejandra I. Christen, Cintia N. Galli, Hugo P. Baglivo, Ramiro A. Sánchez*

**Relevancia para la oftalmología de los ensayos clínicos cardiovasculares. Perspectivas en la prevención de la retinopatía diabética.** *Gustavo Alcalá*

## ARTICULOS ORIGINALES

**Importancia pronóstica de los cambios tempranos en el monitoreo continuo del segmento ST luego del infarto agudo de miocardio.** *Gerardo Zapata, Jorge López, Isabel Perillo, Andrés Orlandini, Enrique Tuero, Ernesto Paolaso, Rafael Díaz*

**Estudio de parámetros hemorreológicos en hipertensión esencial.** *Patricia G. Foresto, Roberto F. Gallo, Mabel D'Arrigo, Fernando R. Filippini, Rodolfo J. Rasia, Juana R. Valverde*

**Efecto angiogénico de la inyección intramiocárdica de plásmido codificante para factor de crecimiento fibroblástico ácido recombinante humano en cerdos crónicamente isquémicos.** *Héctor F. del Valle, Gustavo L. Vera Janavel, Maurizio C. Capogrossi, Carlo Gaetano, Bárbara Illi, Elena C. Lascano, Jorge A. Negroni, Rubén P. Laguens, Patricia Cabeza Meckert, Eduardo A. Dulbecco, Abraham Chowjnik, Juan M. Telayna, José P. Werba, Luis A. Cuniberti, Verónica N. Martínez, Alberto J. Crottogini*

## REVISION

**Innovaciones en el estudio de la perfusión miocárdica.** *Amalia M. Pérez, Gerardo Zapata, Jorge López*

## CIENCIAS BASICAS

**Participación de los canales de potasio dependientes de ATP en el mecanismo de precondicionamiento.** *Elena C. Lascano, Jorge A. Negroni, Héctor F. del Valle, Alberto J. Crottogini*

## ESTUDIOS MULTICENTRICOS

**Estudio Multicéntrico Epidemiológico Chagásico Argentino (EMECHA).** *Comité de Chagas de la Federación Argentina de Cardiología*

## TEMAS DE INTERES GENERAL

**La Universidad del siglo XXI.** *Pedro Wenceslao Lobo*

## MENSAJE DEL PRESIDENTE DE LA FAC

## NOTICIAS DE LA FAC

## RECERTIFICACION DEL TITULO DE ESPECIALISTA

## INSTRUCCIONES PARA AUTORES

# CONCOR®

**Bisoprolol 1,25-2,5-5-10 mg**

## EFICACIA CONTUNDENTE EN LA ICC CON LA MAYOR AMPLITUD DE CONCENTRACIONES













- El Betabloqueante más cardioselectivo
- Reduce la mortalidad en un 34%
- Aprobado por la FDA

1 TOMA DIARIA

## Bisoprolol original y más económico

Línea directa atención al cliente **0800-888-MERCK(63725)**

Para mayor información solicitarla al representante de MERCK o al Dto. Médico de
**Merck Química Argentina S.A.I.C. Artilleros 2436 - C1428AUN Buenos Aires**
**Tel.: 4787-8100 e-mail: merck@merck.com.ar - http:// www.merck.com.ar**

CARDIO VASCULAR MERCK

# REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Volumen 31 Nº 1
Enero-Marzo 2002



**Director:** RAUL BREGLIA
**Directores Asociados:** DANIEL BOCCARDO
FELIPE MARTINEZ

## 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)

## FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA (FAC)

### COMISION DIRECTIVA 2000-2002

**Presidente**
NESTOR ALEJANDRO VITA
**Vicepresidente**
JOSE M. GONZALEZ GARCIA
**Secretario**
JUAN BELOSCAR
**Pro Secretario**
OSCAR PELLIZON
**Tesorero**
JORGE ALBERTO CACHERO
**Pro Tesorero**
RODOLFO MILESI
**Vocales**
VIVIANA PUCCINI
JOSE MARIA LOTTI
CLAUDIO CIGALINI
GERARDO ZAPATA

### COMITES DE SUBESPECIALIDADES (Presidentes (2000-2002)

**Arritmias y Electrofisiología:**
DOMINGO LUIS POZZER
**Bioingeniería:**
MARIA S. PERRONE
**Cardiología Intervencionista:**
JOSE VACCARO
**Cardiología Nuclear:**
HORACIO MACIAN
**Cardiología Pediátrica:**
DIEGO ESANDI
**Cardiopatía Isquémica:**
JULIO O. BONO
**Ciencias Básicas:**
ALICIA MATTIAZZI
**Cirugía Cardiovascular:**
HORACIO MOIRANO
**Docencia:**
ALEJANDRO ROBIOLO
**Ecocardiografía:**
ENRIQUE ALONSO
**Enfermedad de Chagas:**
RAFAEL MANZUR
**Enfermedades Vasculares Periféricas:**
CARLOS CIANCAGLINI
**Epidemiología y Prevención Cardiovascular:**
ALBERTO LORENZATTI
**Ergometría y Rehabilitación:**
RICARDO RASMUSSEN
**Hipertensión arterial:**
ROBERTO INGARAMO
**Informática:**
ARMANDO PACHER
**Insuficiencia Cardíaca:**
SERGIO PERRONE
**Investigaciones clínicas:**
RICARDO RONDEROS
**Miocardiopatías:**
ANTONIO J. PASCA
**Recuperación Cardiovascular y Perfusión Extracorpórea:**
HECTOR A. BONACORSI
**Reuniones Científicas:**
JUAN C. LINARES CASAS
**Stroke:**
CARLOS VOZZI
**Técnicos y Enfermeros en Cardiología:**
EDGARDO MOSCARDI



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**: Italia 1634 (2000) Rosario - Tel./Fax (0341)4488415/6480
**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

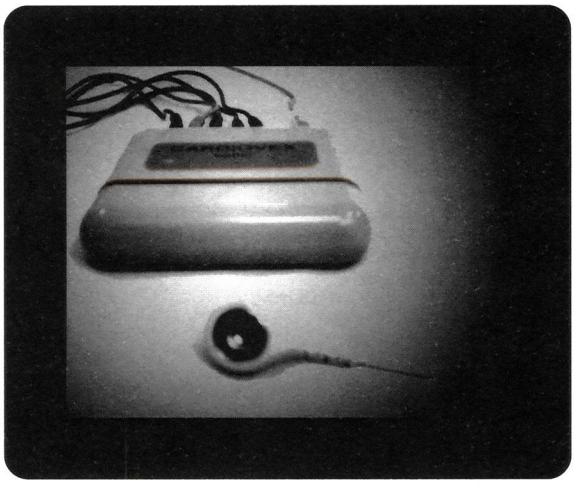
Sistema de monitoreo electrocardiográfico ambulatorio

# CARDIOVEX®

## HOLTER

Un sistema completo Cardiovex HOLTER incluye:

*Un grabador de estado sólido para 3 canales durante 24hs.
*Cable para desgrabar.
*Un juego de cables portaelectrodos.
*Software para interpretación de estudios.
*Manual de uso.



- **Grabadoras de estado sólido**
- **Grabación de 24hs 3 canales**
- **Full disclosure**
- **No se requiere interfase especial en la PC**
- **Trabaja con una pila de 1,5v (tamaño AA)**
- **El más pequeño (84mm x 76mm x18mm)**
- **El más liviano (menos de 100g)**
- **Software en Windows®**
  El software realiza el análisis automático para detección de arritmias y variaciones del nivel del segmento ST en forma simultánea. Se incluyen numerosas posibilidades para revisión y edición del estudio, así como para confección del informe final.
- **Software de desgrabado y análisis en español**
  Clasificación automática en categorías de latidos con alteraciones.
  Gráfico de tendencias de 24hs.
  Plantilla de latidos con alteraciones para facilitar su revisión.

Ahora en pesos

Veccsa S.A.
Tel: (011) 4572-7004- Fax: 4572-0045-
Juramento 5841- Buenos Aires- ARGENTINA-
Cardiovex@veccsa.com

aceptamos:
-Patacones
-Lecop
-Corralito




# Eficaz control de la presión arterial

**Atacand®**
candesartan cilexetil 16 mg
hidroclorotiazida 12.5 mg
D

**Atacand®**
candesartan cilexetil

AstraZeneca

Para mayor información comunicarse con
Departamento Médico: 4650-4071/73

# COVERENE®

PERINDOPRIL

**1 comprimido diario**

4 mg

## El inhibidor de la ECA de óptima eficacia y probada acción preventiva de las complicaciones de la hipertensión

**Aprobado por la FDA**




## Estudio PROGRESS

PERINDOPRIL PROTECTION AGAINST RECURRENT STROKE STUDY

**28% ↓ ACV recurrente[1]**

**38% ↓ IAM no fatal[1]**

## La elección ideal para todos sus pacientes hipertensos

- ✔ Control de la presión arterial las 24 hs. con 1 toma diaria[2,3]
- ✔ Protección del flujo sanguíneo cerebral[4]
- ✔ Ausencia de hipotensión de primera dosis[5]
- ✔ Corrección del remodelado cardiovascular[6,7]

SERVIER

**SERVIER ARGENTINA S.A.**
Av. Belgrano 1480 (1093)
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: 4383-5061 Fax: 4381-4145.
Certificado N° 42399

**1.** PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regime among 6.105 patients with prior stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-41. **2.** Speirs C, Wagniart F, Poggi L. Br J Clin Pharmacol 1998;46:63-70. **3.** Santoni JP, Asmar RG, Safar ME. Clin Exp Hypertens. 1989;A11(suppl 2):535-544. **4.** Lees KR. Stroke. 1997;28:580-583. **5.** Mac Fadyen DJ, Lees KR, Reid JL. BR. Heart J. 1991; 66:206-211. **6.** Thybo NK, Stephens N, Cooper A, Aalkjaer C, Heagerty AM, Mulvany MJ. Hypertension. 1995;25:474-481. **7.** Chillon JM, Baumbach GL. Hypertension. 1999;33:856-861,

# LOS ANTIGUOS PARADIGMAS PARA TRATAR LA INSUFICIENCIA CARDÍACA DEBEN SER ENTERRADOS



## EN LUGAR DE SUS PACIENTES

La Insuficiencia Cardíaca es la principal causa de muerte, dentro de las enfermedades cardiovasculares.

Todos los pacientes con Insuficiencia Cardíaca estable leve, moderada y severa con disfunción sistólica, deben recibir un β–bloqueante junto con un IECA y diurético a menos que presenten alguna contraindicación. *(nivel de evidencia A)*

*Remme W, and Swedberg K. Guías de diagnóstico y tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca crónica. Sociedad Europea de Cardiología. European J of Heart Failure 2002; 4(1):11-22.*

www.ponieman-murlender.com.ar

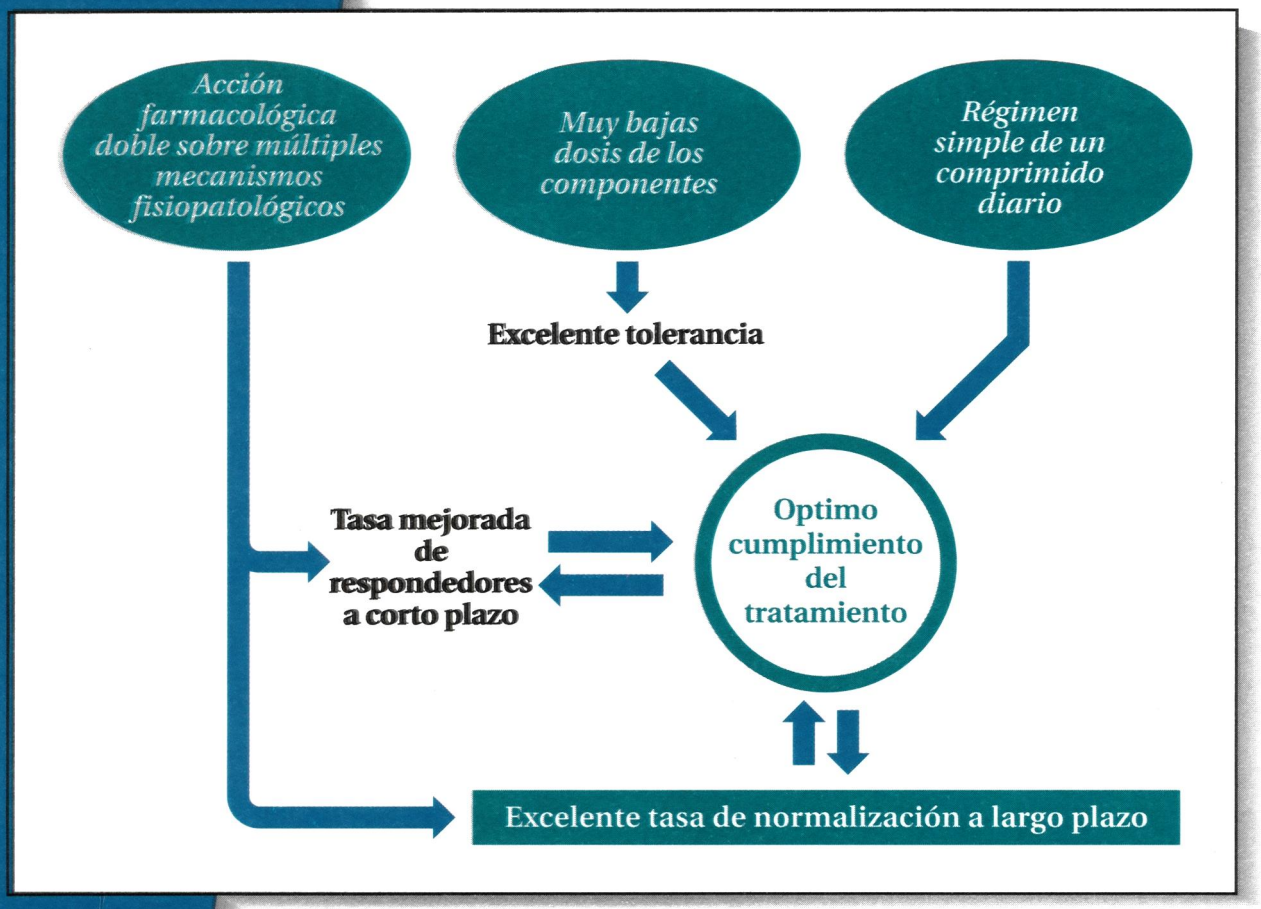
NUEVO

**PRIMERA ASOCIACION FIJA DE MUY BAJAS DOSIS EN EL TRATAMIENTO INICIAL DE LA HIPERTENSION ARTERIAL**

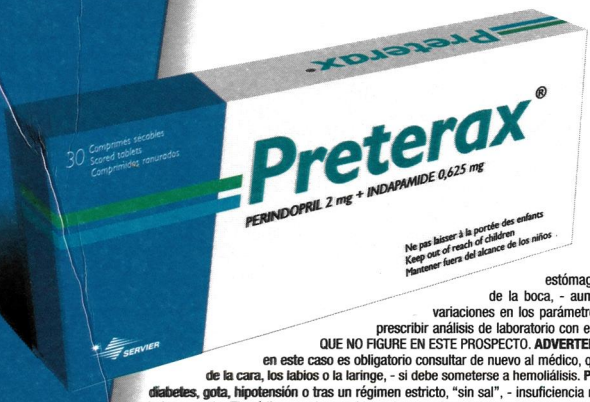
*Oficialmente recomendadas por las recientes Guías internacionales de JNCVI y WHO-ISH*

# Preterax®

**PERINDOPRIL 2 mg + INDAPAMIDA 0,625 mg**




## Preterax: *un enfoque multifactorial a una enfermedad multifactorial*




**PRESENTACION Y COMPOSICION:** Caja de 30 comprimidos ranurados dosificados con 2 mg de perindopril tertbutilamina y 0,625 mg de indapamida. **INDICACION:** Hipertensión arterial esencial. **POSOLOGIA Y MODO DE EMPLEO:** La posología habitual es de un comprimido diario preferentemente por la mañana, antes del desayuno. **Duración del tratamiento:** Seguir la prescripcion del médico. **PROPIEDADES:** Asociación fija de un inhibidor de la enzima de conversión y un diurético del segmento cortical de dilución. **CONTRAINDICACIONES:** Este medicamento NO SE DEBE EMPLEAR en los casos siguientes: alergia conocida a perindopril, a indapamida y a sulfamidas - antecedentes de edema de Quincke (variedad de urticaria con hinchazón brusca de la cara y del cuello) relacionados con la toma de un inhibidor de la enzima de conversión, - antecedentes de edema de Quincke familiar o sin causa conocida, - insuficiencia renal grave, afección hepática grave, - hipopotasemia (disminución anormal de las concentraciones sanguíneas de potasio), - embarazo y lactancia (véase el apartado correspondiente), - salvo recomendación contraria de su médico, este medicamento no se debe utilizar en asociación con litio, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio y algunos medicamentos que puedan favorecer la aparición de trastornos del ritmo cardíaco, en caso de hiperpotasemia (aumento anormal de la concentración sanguínea de potasio), en caso de estrechamiento de las arterias renales. EN CASO DE DUDA, ES INDISPENSABLE QUE CONSULTE A SU MEDIO O A SU FARMACEUTICO. **EFECTOS ADVERSOS:** COMO TODO PRODUCTO ACTIVO, ESTE MEDICAMENTO PUEDE, EN ALGUNAS PERSONAS, PRODUCIR EFECTOS MAS O MENOS MOLESTOS: - sensación de fatiga (astenia) sensaciones de vértigo - cefaleas (dolores de cabeza), trastornos del estado de ánimo o del sueño, calambres, - hipotensión (descenso de la presión arterial), manifestaciones de tipo alérgico, erupción cutánea, - transtornos digestivos (dolor de estómago, falta de apetito, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, alteraciones del gusto), - a veces puede aparecer tos seca, - sequedad de la boca, - aumento del riesgo de deshidratación en personas de edad avanzada o con insuficiencia cardíaca, - es posible que se produzcan variaciones en los parámetros sanguíneos, en especial una pérdida de potasio, sobre todo en personas de edad avanzada o desnutridas. Su médico puede prescribir análisis de laboratorio con el fin de controlar estos parámetros. SEÑALE A SU MEDICO O A SU FARMACEUTICO CUALQUIER EFECTO NO DESEADO Y MOLESTO QUE NO FIGURE EN ESTE PROSPECTO. **ADVERTENCIAS ESPECIALES:** Se debe interrumpir la administración del producto en caso de afección hepática. Se puede producir tos seca y en este caso es obligatorio consultar de nuevo al médico, que valorará la conveniencia de proseguir el tratamiento. Avise a su medico: - en caso de reacciones alérgicas, - en caso de edema de la cara, los labios o la laringe, - si debe someterse a hemoliálisis. **PRECAUCIONES DE EMPLEO:** Este medicamento se debe emplear con precaución en caso de: - trastornos del equilibrio electrolítico, diabetes, gota, hipotensión o tras un régimen estricto, "sin sal", - insuficiencia renal o cardíaca, artériosclesoris (estrechamiento de las arterias), estonosis (estrechamiento) de la arteria renal, - en el paciente de edad avanzada. El médico puede considerar la necesidad de prescribir pruebas de laboratorio para vigilar su tratamiento. EN CASO DE DUDA NO VACILE EN CONSULTAR A SU MEDIO O A SU FARMACEUTICO. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS INTERACCIONES:** CON EL FIN DE EVITAR POSIBLES INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, EN PARTICULAR el litio, las sales de potasio, los diuréticos ahorradores de potasio y algunos fármacos que pueden favorecer la aparición de trastornos del ritmo cardíaco, HAY QUE SEÑALAR SISTEMATICAMENTE A SU MEDICO O A SU FARMACEUTICO CUALQUIER OTRO TRATAMIENTO EN CURSO. **EMBARAZO Y LACTANCIA:** Es obligatorio notificar el descubrimiento de un embarazo durante la toma de este medicamento y consultar posteriormente al médico encargado del control de la gestación a fin de atenerse a sus recomendaciones. Avise igualmente a su médico si desea quedarse embarazada. En caso de estar tomando este medicamento, se debe evitar la lactacncia. **CONDUCTORES Y PERSONAS QUE UTILIZAN MAQUINAS:** Se pueden producir en algunos pacientes reacciones individuales en relación con una disminución de la presión arterial. Por lo tanto, la aptitud para conducir vehículos o utilizar máquinas puede ser menor. **DEPORTISTAS:** Deportista, atención, esta especialidad contiene una sustancia activa que puede inducir una reacción positiva en las pruebas prácticas durante los controles "antidoping". **Conducta a seguir en caso de omitir la administración de una o varias dosis:** Póngase en contacto con su médico. No duplique la dosis al día siguiente del olvido. **SOBREDOSIS:** El acontecimiento más probable en caso de sobredosificación es la hipotensión. Si se produce una hipotensión importante, se puede combatir acostando al paciente con las piernas levantadas. Si el problema no desaparece, avise inmediatamente a su médico. Como la información para la prescripción puede variar de un país a otro, por favor, remítase a la hoja completa de datos de su país. **Servier Argentina S.A.** Av. Belgrano 1480 (1093) Buenos Aires, Argentina. Tel.: 4383-5061 Fax: 4381-4145.

SERVIER

# GLIOSARTAN

## TELMISARTAN 40/80mg




Antagonista de la angiotensina II de última generación

APROBADO POR FDA

**PRESENTACIONES:**

ENVASES CALENDARIO CONTENIENDO 28 cprs.

SOSTENIDA POTENCIA ANTIHIPERTENSIVA CON EXCELENTE TOLERANCIA.

Bagó

*Etica al servicio de la salud*

www.bago.com.ar

# La hipertensión bajo control.

## Su indicación y

# TIADYL

CANDESARTAN CILEXETIL

## Siempre juntos



*24 horas de acción y eficacia sostenidas, con una sola toma diaria.*

*Sin tos ni hipotensión de la primera dosis.*

Para pacientes con:

- ✔ **Insuficiencia renal o hepática.**
- ✔ **Hipertensión leve, moderada o severa.**
- ✔ **Diabetes tipo II o dislipemias.**

UNA PRESENTACION
PARA CADA NECESIDAD

| | |
|---|---|
| **TIADYL 8 mg** Envases de 15 comp. | **TIADYL 16 mg** Envases de 15 comp. |
| **TIADYL 8 mg** Envases de 30 comp. | **TIADYL 16 mg** Envases de 30 comp. |

ABBOTT
ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.
DIVISION PRODUCTOS FARMACEUTICOS

DROGA ORIGINAL ELABORADA POR
TAKEDA CHEMICAL IND. LTD. OSAKA, JAPON
E IMPORTADA POR
ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.

Takeda

00-3220

REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Volumen 31 Nº 1
Enero-Marzo 2002

## CONTENIDO

**EDITORIAL**

**El cardiólogo, la hipertensión arterial y los riñones.** *Daniel Piskorz* 26

**XXI CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA**

**ACTUALIZACIONES**

**Terapia de resincronización: bases multifactoriales de mejoría de la función ventricular.**
*Edgardo Kaplinsky* 31

**Miocardiopatías y obesidad.**
*Antonio J. Pasca, Gustavo G. Pereiro, Silvia D. Spairani, Isabel Masuda, Hugo Lastiri* 39

**Hospital de día: una metodología eficaz para el estudio de la hipertensión arterial.**
*Edmundo I. Cabrera Fischer, Alejandra I. Christen, Cintia N. Galli, Hugo P. Baglivo, Ramiro A. Sánchez* 46

**Relevancia para la oftalmología de los ensayos clínicos cardiovasculares. Perspectivas en la prevención de la retinopatía diabética.**
*Gustavo Alcalá* 54

**ARTICULOS ORIGINALES**

**Importancia pronóstica de los cambios tempranos en el monitoreo continuo del segmento ST luego del infarto agudo de miocardio.**
*Gerardo Zapata, Jorge López, Isabel Perillo, Andrés Orlandini, Enrique Tuero, Ernesto Paolaso, Rafael Díaz* 61

**Estudio de parámetros hemorreológicos en hipertensión esencial.** *Patricia G. Foresto, Roberto F. Gallo, Mabel D'Arrigo, Fernando R. Filippini, Rodolfo J. Rasia, Juana R. Valverde* 69

**Efecto angiogénico de la inyección intramiocárdica de plásmido codificante para factor de crecimiento fibroblástico ácido recombinante humano en cerdos crónicamente isquémicos.** *Héctor F. del Valle, Gustavo L. Vera Janavel, Maurizio C. Capogrossi, Carlo Gaetano, Bárbara Illi, Elena C. Lascano, Jorge A. Negroni, Rubén P. Laguens, Patricia Cabeza Meckert, Eduardo A. Dulbecco, Abraham Chowjnik, Juan M. Telayna, José P. Werba, Luis A. Cuniberti, Verónica N. Martínez, Alberto J. Crottogini* 74

**REVISION**

**Innovaciones en el estudio de la perfusión miocárdica.**
*Amalia M. Pérez, Gerardo Zapata, Jorge López* 82

**CIENCIAS BASICAS**

**Participación de los canales de potasio dependientes de ATP en el mecanismo de precondicionamiento.** *Elena C. Lascano, Jorge A. Negroni, Héctor F. del Valle, Alberto J. Crottogini* 91

**ESTUDIOS MULTICENTRICOS**

**Estudio Multicéntrico Epidemiológico Chagásico Argentino (EMECHA).**
*Comité de Chagas de la Federación Argentina de Cardiología* 100

**TEMAS DE INTERES GENERAL**

**La Universidad del siglo XXI.**
*Pedro Wenceslao Lobo* 106

**MENSAJE DEL PRESIDENTE** 111

**NOTICIAS DE LA FAC** 112

**RECERTIFICACION DEL TITULO DE ESPECIALISTA** 114

**INSTRUCCIONES PARA AUTORES** 119

NUEVO

1 DOSIS DIARIA

# DILACOR®

*barnidipina*

## El Primer Antagonista Cálcico OSI Single




- **TECNOLOGÍA OSI**
  Encaje Perfecto con el Receptor
- **LIBERACION MODIFICADA y ALTA LIPOSOLUBILIDAD**
  Aseguran un Inicio Gradual y una Prolongada Duración de Acción
- **EFICAZ REDUCCION DE LA HIPERTENSION ARTERIAL**
- **MENOR INCIDENCIA DE EDEMA PERIFERICO**

## Un Nuevo Standard en Tolerancia

**PRESENTACION**
Envase por 30 cápsulas de 10 y 20 mg

DOSIS INICIAL 10 mg

Yamanouchi

www.presionarterial.com

Temis Lostaló

## 1. EDITORIAL

**El cardiólogo, la hipertensión arterial y los riñones** 26
*Cardilogist, arterial hypertension and kidneys*
DANIEL PISKORZ

## 2. ACTUALIZACIONES

**Terapia de resincronización: bases multifactoriales de mejoría de la función ventricular** 31
*Resynchronization therapy: multi-factor improvement basis over ventricular function*
EDGARDO KAPLINSKY

La terapia de resincronización es un efectivo recurso adicional para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria en el contexto de trastornos de la conducción (particularmente el bloqueo completo de rama izquierda), basada en la corrección de la asincronía presente en los mismos. Sus efectos impresionan ser primariamente mecánicos, siendo los principales mecanismos involucrados la estimulación simultánea de ambos ventrículos, la restauración de una más fisiológica activación ventricular izquierda y la normalización de la sincronía ventricular (interdependencia). Los resultados alcanzados hasta ahora han demostrado una clara mejoría en términos de función ventricular, tolerancia al esfuerzo, calidad de vida y clase funcional. Sin embargo, la capacidad de esta terapia para reducir la mortalidad es un interrogante aún no develado. Este artículo presenta la creciente evidencia a favor de los efectos de la terapia de resincronización sobre la activación neurohymoral, la respuesta mecano-energética, el remodelamiento ventricular, los niveles de citoquinas circulantes, el desarrollo de apoptosis y la progresión de la enfermedad, sugiriendo un mecanismo multifactorial en la mejoría de la función ventricular.

**Miocardiopatías y obesidad** 39
*Obesity and cardiomyopathy*
ANTONIO J. PASCA y col

La obesidad es considerada actualmente un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, que posee una íntima vinculación con diversas afecciones cardiovasculares. Sus acciones deletéreas sobre el miocardio y su funcionalidad se expresan en forma indirecta o directa, pudiendo finalizar por diferentes mecanismos fisiopatológicos en diversos tipos de miocardiopatías, que pueden desencadenar la temida insuficiencia cardíaca. La meta es jerarquizar el manejo de la obesidad, no considerándola como un problema meramente estético, asegurando que el paciente obeso tenga continuidad en el tratamiento, mermando su lazo con las enfermedades cardiovasculares y en especial con las miocardiopatías.

**Hospital de día: una metodología eficaz para el estudio de la hipertensión arterial** 46
*Day hospital: an efficient methodology for the evaluation of hypertensive patients*
EDMUNDO I. CABRERA FISCHER y col

La evaluación clínica de determinadas patologías exige cada vez más la utilización de numerosos estudios complementarios, con la consecuente acumulación de tiempo para realizar desplazamientos dentro y fuera de la institución hospitalaria. La implementación del Hospital de Día en la práctica cardiológica permite la realización de todos los estudios complementarios necesarios abreviando los períodos de espera, al mismo tiempo que se reducen costos. En este trabajo se describe una forma práctica de implementación del Hospital de Día para el estudio del paciente hipertenso.

**Relevancia para la oftalmología de los ensayos clínicos cardiovasculares. Perspectivas en la prevención de la retinopatía diabética** 54
*Relevance to ophtalmology of the cardiovascular clinical trials. Perspectives in the prevention of diabetic retinopathy*
GUSTAVO ALCALA

Durante años la prevención de la retinopatía estuvo ocupada debatiendo si al mejorar el control de la glucemia se reducirían las consecuencias vasculares, incluyendo las retinianas. Quedaron relegados, por este motivo, otros abordajes útiles. En este trabajo intentamos enfocar desde otro ángulo esta complicación. La diabetes tipo II y la HTA se encuentran asociadas habitualmente. La hipertensión es también un factor de riesgo para retinopatía proliferativa. Un control agresivo de las cifras tensionales (< 130/80) reduce significativamente el riesgo de ceguera. El sistema renina-angiotensina (SRA) tisular tiene importantes funciones regulatorias, especialmente donde los péptidos circulantes no tienen acceso bajo circunstancias normales, por ejemplo, en la retina que está más allá de la barrera hemato-retiniana. El bloqueo por vía oral del SRA ocular podría ser un abordaje efectivo para el tratamiento médico de la retinopatía diabética. Evidencias promisorias de ensayos clínicos necesitan confirmación de un efecto protector que se suma al descenso de la presión arterial con los bloqueadores del SRA. Trabajando de manera interdisciplinaria y si los pacientes entienden que existe un tratamiento por vía oral para prevenir la

NOVEDAD EN HIPERTENSION

# En cada descubrimiento está la prueba del genio



**Al fijarse selectivamente a los receptores imidazolínicos $I_1$ del tronco cerebral y del riñón, Hyperium brinda una eficacia óptima junto a una excelente aceptabilidad clínica y biológica[3-5], en el tratamiento inicial de todos y cada uno de los pacientes hipertensos.[6]**

# HYPERIUM®

**rilmenidina**

**1 comprimido diario**

## LA PRIMERA APLICACION TERAPEUTICA DE UN DESCUBRIMIENTO MAYOR: LOS RECEPTORES IMIDAZOLINICOS $I_1$


**1.** Bricca G, Zhang J, Greney H, et al. *Eur J Pharmacol Mol Pharmacol.* 1994;266:25-33. **2.** Senechau P, Bousquet P, Dontenwill M. *Arch Pharmacol.* 1998;358 (suppl 2):R747.
**3.** Pelemans W, Corcoran C, van Dessel A, Opsomer M. *Am J Cardiol.* 1994;74:51A-57A. **4.** Dallochio M, Gosse P, Fillastre JP, et al. *Presse Med.* 1991;20:1265-1271.
**5.** Ostermann G, Brisgand B, Schmitt J, Fillastre JP. *Am J Cardiol.* 1988;61:76D-80D. **6.** Pillion G, Fevrier B, Codis, P, Schutz D. *Am J Cardiol.* 1994;74:58A-65A.


**HYPERIUM 1 mg.** Rilmenidina. **Presentación y composición :** Cajas de 30 comprimidos; cada comprimido contiene 1,544 mg de fosfato dihidrogenado de rilmenidina, cantidad equivalente a 1 mg de rilmenidina base. **Propiedades :** • Hyperium 1 mg, un compuesto oxazolina con propiedades antihipertensivas, actúa sobre estructuras vasomotoras tanto medulares como periféricas. Hyperium muestra una mayor selectividad por los receptores de las imidazolinas que por los receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos, distinguiéndose de los agonistas - $\alpha 2$ de referencia. **Indicaciones:** Hipertensión esencial. **Contraindicaciones :** Depresión severa, insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina < 15 ml/min), como precaución ante la ausencia de estudios actualmente disponibles. **Advertencias :** El tratamiento nunca debe ser interrumpido bruscamente ; la posología debe ser disminuida gradualmente. **Precauciones :** • Como con todos los fármacos antihipertensivos, una vigilancia médica regular resulta necesaria cuando Hyperium es administrado a pacientes con antecedentes recientes de enfermedad cardiovascular (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio). • El consumo de alcohol debería ser evitado durante el tratamiento. • En los pacientes con una insuficiencia renal, no se requiere una adaptación de la posología si la depuración de la creatinina es superior a 15 ml/min. • Ante la ausencia de experimentos documentados en este ámbito, no se aconseja la prescripción de Hyperium en los niños. • Embarazo : como con todas las moléculas nuevas, la administración de Hyperium debería ser evitada en la mujer embarazada, a pesar de que no se han observado efectos teratógenos ni embriotóxicos en los animales estudiados. • Lactancia: Hyperium es excretado en la leche materna y por lo tanto no se aconseja su administración durante la lactancia. **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y manejar maquinarias :** Los estudios en doble ciego, controlados contra placebo no han mostrado que, a dosis terapéuticas, Hyperium tenga algún efecto sobre la vigilancia (1 ó 2 administraciones diarias de 1 mg). Si esta dosis es superada o si Hyperium está asociado con otro fármaco capaz de reducir la vigilancia, se debe advertir a los conductores de vehículos y a los operadores de maquinarias de la posibilidad de somnolencia. **Interacciones farmacológicas:** • Asociaciones no aconsejadas : no se aconseja la asociación con IMAOs ; la asociación con antidepresivos tricíclicos requiere prudencia ya que la actividad antihipertensiva de Hyperium puede ser parcialmente antagonizada. **Efectos secundarios :** A razón de 1 mg, en una sola toma diaria, en la administración de los ensayos controlados, la incidencia de efectos secundarios fue comparable a la observada con el placebo. A razón de 2 mg de Hyperium por día, los estudios controlados versus clonidina (0,15 a 0,30 mg/día) o versus $\alpha 2$ -metildopa * (500 a 1.000 mg/día) demostraron que la incidencia de efectos secundarios era significativamente más baja con Hyperium que con clonidina o con $\alpha$-metildopa. A dosis terapéuticas, los efectos secundarios son escasos, transitorios y sin gravedad : astenia, palpitaciones, insomnio, somnolencia, fatiga durante el esfuerzo, dolor epigástrico, sequedad de boca, diarrea, rash cutáneo y, excepcionalmente, extremidades frías, hipotensión postural, trastornos de orden sexual, ansiedad, depresión, prurito, edema, calambres, náuseas, estreñimiento, rubor. **Posología y vías de administración :** La dosis recomendada es de 1 comprimido diario en una toma única por la mañana. Si los resultados no son adecuados después de 1 mes de tratamiento, la posología puede ser aumentada a 2 comprimidos por día, en dosis separadas (1 comprimido por la mañana y otro por la tarde) antes de las comidas. Como resultado de su buena aceptabilidad clínica y biológica, Hyperium puede ser administrado en los pacientes hipertensos de edad avanzada y en los diabéticos. En los pacientes con una insuficiencia renal, en principio, no resulta necesaria la adaptación de la dosis cuando la depuración de la creatinina es superior a 15 ml/min. El tratamiento puede ser continuado indefinidamente. **Sobredosificación :** No han sido señalados casos de absorción masiva. Los probables síntomas en una tal eventualidad podrían estar marcados por una hipotensión y por una reducción de la vigilancia. Además del lavado gástrico, pueden también ser necesarios productos simpaticomiméticos. Hyperium es sólo ligeramente dializable. *Como la información para la prescripción puede variar de un país a otro, por favor, remítase a la hoja completa de datos de su país.* **Servier Argentina S.A.** Av. Belgrano 1480 (1093) Buenos Aires, Argentina - Tel.: 4383-5061 - Fax: 4381-4145.


SERVIER

VPRINT - 00 HY 320 BE - Version espagnole - Ocre Rouge

retinopatía, se podría mejorar el escaso porcentaje de diabéticos que controlan regularmente su fondo de ojo y la poca adherencia a la medicación hipotensora.

## 3. ARTICULOS ORIGINALES

**Importancia pronóstica de los cambios tempranos en el monitoreo continuo de segmento ST luego del infarto agudo de miocardio** 61

*Prognostic importance of early changes in the ST-segment continuous monitoring after acute myocardial infarction*

GERARDO ZAPATA y col

El objetivo de este estudio fue detectar cambios tempranos del segmento ST por monitoreo continuo del segmento ST (MCST) en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y determinar el valor pronóstico de dichos cambios. Se realizó un análisis prospectivo del MCST en pacientes con IAM y elevación del segmento ST que ingresaron en forma consecutiva a la Unidad Coronaria durante 3 años. Se realizó electrocardiograma en 3 canales (DI, DII y V1) considerándose positivo el supra o infradesnivel > 1 mm luego de normalizado el mismo. Antes del alta se realizó un ecocardiograma para evaluar la fracción de eyección y un test de isquemia (TI). Se analizaron eventos combinados (EC) a 6 meses y 1 año: muerte, re-IAM, necesidad de revascularización. El MST fue positivo en 30/104 (28,8%), el TI fue positivo en el 20% y el 42,9% tenía una FE < 40%. EC a 1 año: MST (+) 63% *vs* MST (-) 16%; p < 0,00001; OR 8,9 IC 95% (3,4-23,4). TI (+) 60% y TI (-) 20%; p < 0,0001; OR 5,9 IC 95% (2,2-15,6). FE < 40% y > 40% 28%; p = 0,346; OR 1,9 IC 95% (0,6-6,1). El análisis de regresión logística demostró que el MCST tiene valor pronóstico independiente (p < 0,0001) y mayor al de las variables conocidas. En conclusión, el MCST realizado en Unidad Coronaria fue el más potente y significativo predictor de eventos coronarios luego de un IAM.

**Estudio de parámetros hemorreológicos en hipertensión esencial** 69

*Study of hemorrheological patterns on arterial hypertension*

PATRICIA G. FORESTO y col

El estudio de la agregación eritrocitaria es de interés para cuantificar anormalidades en el flujo sanguíneo en patologías como la hipertensión arterial esencial. El objetivo de este trabajo fue evaluar el perfil reológico en pacientes hipertensos estudiando: agregación eritrocitaria, viscosidad sanguínea (h) y fibrinógeno plasmático (Fp) y comparar los mismos con los de individuos normales. Para ello se estudiaron 31 pacientes hipertensos y 40 individuos normales. Las medidas de (h) se realizaron en sangre entera ($h_{SE}$) y plasma ($h_P$) con un viscosímetro cono plato (Brookfield LVDII+). Se calculó la viscosidad relativa (hR) como el cociente de $h_{SE}/h_P$. El estudio de la agregación se determinó a través de un parámetro de forma de los agregados (ASP) definido como la relación área proyectada de los agregados respecto del perímetro. Los datos fueron obtenidos con un microscopio invertido conectado a un procesador digital de imágenes. El dosaje de Fp se hizo con un coagulómetro CLOT 1A. Los pacientes hipertensos presentaron valores significativamente mayores de ASP = 0,69 ± 0,11 y de $h_R$ = 4,66 ± 0,62 que los individuos normales (ASP = 0,28 ± 0,12 y $h_R$ = 3,28 ± 0,35) (p < 0,00001). El Fp resultó ligeramente aumentado respecto de los controles normales. El presente estudio demuestra alteraciones reológicas evidenciadas por el incremento en los valores de ASP y de ($h_R$) que podrían estar vinculados con el mecanismo responsable de las complicaciones microvasculares en la hipertensión arterial esencial.

**Efecto angiogénico de la inyección intramiocárdica de plásmido codificante para factor de crecimiento fibroblástico ácido recombinante humano en cerdos crónicamente isquémicos** 74

*Angiogenic effect of intramyocardial injection of plasmid encoding recombinant human acidic fibroblastic growth factor in chronically ischemic pigs*

HECTOR F. DEL VALLE y col

Se investigó el efecto angiogénico de la inyección intramiocárdica de un plásmido codificante para factor de crecimiento fibroblástico ácido en cerdos con oclusión progresiva y crónica de la arteria circunfleja. En cuatro semanas, los cerdos tratados evidenciaron un aumento significativo de la densidad de colaterales en el área isquémica, que redundó en una mejoría significativa de la tolerancia al estrés farmacológico en términos de perfusión y función miocárdicas regionales.

## 4. REVISION

**Innovaciones en el estudio de la perfusión miocárdica** 82

*Innovations in myocardial perfusion studies*

AMALIA M. PEREZ y col

El proceso de innovación sufrido en la Medicina Nuclear permite un sensible mejoramiento de la práctica cardiológica. La difusión de las técnicas y las condiciones para su implementación redundarán en beneficio de los cardiólogos y pacientes de nuestro medio.

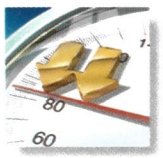
# Para el control de la HTA



*Un concepto terapéutico reconocido y recomendado por organismos rectores*

*"El Joint National Commitee (J.N.C.), la OMS y la Sociedad Internacional de Hipertensión (S.I.H.) recomiendan el uso de asociaciones fijas como instrumento adecuado para el manejo clínico del paciente hipertenso"*

## La primer combinación fija calcioantagonista/IECA aprobada por la FDA y la de mayor utilización en USA




# TERLOC® duo

Amlodipina/Benazepril 2,5/10 • 5/10 • 5/20

**Mayor efecto antihipertensivo a menor dosis**

Armstrong Syncro

## 5. CIENCIAS BASICAS

**Participación de los canales de potasio dependientes de ATP en el mecanismo de precondicionamiento** 91

*Participation of ATP-dependent potassium channels in the mechanism of preconditioning*

ELENA C. LASCANO y col

El precondicionamiento isquémico es un fenómeno de cardioprotección endógeno por el cual períodos breves de isquemia-reperfusión, precediendo a una isquemia prolongada, pueden reducir el tamaño del infarto, la disfunción mecánica y las arritmias. El precondicionamiento se manifiesta en dos fases: el precondicionamiento temprano, que dura 2-3 horas luego del estímulo precondicionantes, y el precondicionamiento tardío que aparece 24 horas después y dura 48-72 horas. Aunque todavía se desconoce con exactitud cuál es el mecanismo de protección, numerosos estudios indican que los canales de $K^+$ dependientes de ATP (KATP) serían los efectores de ambas fases. Se han individualizados dos tipos de KATP en la célula miocárdica: los sarcolemales y los mitocondriales. La apertura de los KATP sarcolemales durante la isquemia permite la salida de K+, acortando la duración del potencial de acción y reduciendo la sobrecarga de Ca2+ citoplasmático. Por otra parte, la apertura de los KATP mitocondriales, al permitir la entrada de $K^+$ a la matriz mitocondrial, aumentaría el volumen matricial, redundando en un incremento de la respiración y síntesis de ATP con reducción de la sobrecarga de Ca2+ mitocondrial. Investigaciones realizadas con agonistas y antagonistas inespecíficos y específicos de cada tipo de canal parecen señalar a los KATP mitocondriales como los efectores más importantes de la protección, aunque todavía no existen pruebas concluyentes ni se puede descartar el rol de los KATP sarcolemales en el mecanismo de defensa del precondicionamiento.

## 6. ESTUDIOS MULTICENTRICOS

**Estudio Multicéntrico Epidemiológico Chagásico Argentino (EMECHA)** 100

*EMECHA Study*

COMITE DE CHAGAS DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

## 7. TEMAS DE INTERES GENERAL

**La Universidad del siglo XXI** 106

*The University in the 21th century*

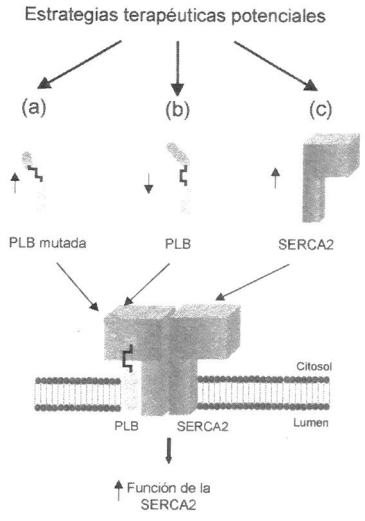
PEDRO WENCESLAO LOBO

## 8. MENSAJE DEL PRESIDENTE DE LA FAC 111

## 9. NOTICIAS DE LA FAC 112

## 10. RECERTIFICACION DEL TITULO DE ESPECIALISTA 114

## 11. INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES 119


### ERRATA

En el trabajo **Phospholamban: una pequeña proteína que regula la contractilidad miocárdica**, de Cecilia Mundiña-Weilenmann y colaboradores, publicado en Vol 30 Nº 4, Octubre-Diciembre 2001, de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología, la Figura 7 se imprimió, debido a un error, privada de uno de sus elementos.

Se reproduce aquí la ilustración completa.


NOVARTIS
SE JUEGA
POR
ARGENTINA
DIOVAN®
VALSARTAN
Diovan-D®
VALSARTAN + HCTZ
NUEVO
LESCOL® XL
(Fluvastatina)
NOVARTIS
Líder mundial en el cuidado de la salud.

# EXTREMADO RENDIMIENTO

## Mire hacia el futuro con el desempeño superior del sistema HDI® 5000CV

La práctica de la ecocardiografía está cambiando constantemente y los nuevos sistemas de eco están introduciendo nuevas capacidades con una calidad de imagen que era inimaginable hace sólo unos años. Por eso, antes de comprar un sistema nuevo, vea el último sistema HDI 5000CV de ATL. Le ofrece todo lo que necesita para apoyar a los exámenes de eco en todo tipo de pacientes, tanto hoy como en el futuro:

- Imagen de calidad superior aun en los pacientes técnicamente más difíciles
- Video Digital con Tecnología "Streaming"
- Capacidad para Imágenes de Perfusión en Tiempo Real
- Imágenes Compuestas en Tiempo Real SonoCT™
- Inteligencia del sistema adaptable

Además, todo está respaldado con asesoramiento técnico y clínico realzados por nuestros galardonados planes de apoyo SoundCare®.

¿Entonces, qué está esperando? Visite www.atl.com/hdi5000cv, o contacte a su representante de ATL, o a nuestra sede central para América Latina en Miami llamando al 305-444-6616.



ATL

www.atl.com

©2001 ATL ULTRASOUND L54606 2-01

*Let's make things better.*

PHILIPS

PHILIPS

# Magister de Ultrasonido en Cardiología



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

## Inscripción año 2003

## 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 iniciación:* Marzo del 2003
*Exámen y Entrevista:* Diciembre de 2002

### INSCRIPCION

en la Facultad de Ciencias Médicas
Departamento de Graduados
Calle 60 y 120 (1900) La Plata
Tel/Fax (54-221) 4 891265

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

# XXI CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

## 21-24 de junio de 2002

### FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA




# Mar del Plata

# 2002

REPUBLICA ARGENTINA

# XXI CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
# X Reunión de la ISHR, Latin American Section
# 21 al 24 de Junio de 2002, Mar del Plata. Argentina
# Sedes: Hotel Sheraton y Costa Galana

***Organiza: Federación Argentina de Cardiología***
***Sociedades Responsables: Región Bonaerense FAC, integrada por las siguientes Sociedades de Cardiología:***
Atlántica (Mar del Plata) - Buenos Aires - Centro-Oeste Bonaerense - La Pampa -La Plata - Necochea -Oeste Bonaerense

**COMITE DE HONOR**

Dr. Horacio Cingolani - Dr. Juan Plastino - Dr. Eduardo Escudero - Dr. Néstor Vita

**COMITÉ ORGANIZADOR**
**Dr. Hugo Lastiri**

**COMITÉ CIENTIFICO**
**Dr. Sergio perrone**

**INVITADOS EXTRANJEROS**

Fause Attié, MD., - México
Bers, Donald, M.D. – USA (ISHR)
Ramón Brugada, Ph. M.D. – USA
Vasken Dilsizian, Ph. M.D. - USA
Raúl Doménech Lira, M.D. Chile (ISHR)
Roberto Ferrari, Ph. M.D. – Italia
Luis Folle, M.D. – Uruguay (ISHR)
Valentín Fuster, M.D. - USA
Mihai Gheorghiade, Ph. M.D. - USA
Manuel Gil Moreno, M.D. - México
Mario Golocovsky, Ph. M.D. - USA
Antonio Gonzalez Hermosillo, M.D. - México
Daryl Gress, M.D. - USA
Prof. Sabino Iliceto M.D. – Italia
Carl Keen, Ph. M. D. - USA
Bijoy Khandheria M.D. - USA
De Camargo Mario Maranhao, M.D. – Brasil
Carlos Martinez Sánchez M.D. – USA
Lluis Mont, M.D. – España
David Morrow, M.D. – USA
Otoni Moreira Gomez M.D. - Brasil (ISHR)
Francisco Puga, M.D. - USA
Eduardo Sosa, M.D. – Brasil
Jamil Tajik, M.D. – USA
Sergio Timerman, M.D. – Brasil (F. FAC-CNR)
Dorothy Vatner, M.D. - USA
Stephen F. Vatner, M.D. – USA
Frans Wackers, M.D. - USA

**PROGRAMA PRELIMINAR**

Conferencia Inaugural "Dr René Favaloro"
"Aterotrombosis: nuevas fronteras en la comprensión y el tratamiento "
"New Frontiers on the Understanding and Treatment of Atherothrombosis"
Dr. Valentín Fuster
Profesor de Cardiología y Director del Instituto Cardiovascular
The Mount Sinai Medical Center, New York, EEUU
Viernes 21 de Junio 18.00 hs - Salón Vélez Sarsfield

**SESIÓN PLENARIA 2 :** ***10.30 – 12.00 hs. - Sábado 22 de Junio – Salón Vélez Sarsfield***
- **El impacto de las enfermedades cardiovasculares en el mundo**
- **El Tratamiento antitrombótico de la enfermedad de arteria coronaria: Un campo en continua evolución**
- **Insuficiencia cardiaca avanzada**

**SESIÓN PLENARIA 3:** ***14.00 – 15.30 hs. - Sábado 22 de Junio – Salón Vélez Sarsfield***
- **Evolución de las estrategias de prevención: un enfoque estratificado**
- **Mecanismos del remodelamiento cardíaco post infarto**
- **Las hospitalizaciones por agravamiento de la insuficiencia cardíaca crónica**

**SESION PLENARIA 4: ISQUEMIA MIOCÁRDICA** ***16.30 – 17.30 hs. - Sábado 22 de Junio – Salón Vélez Sarsfield***
- **Estratificación del riesgo de pacientes con enfermedad arterial coronaria sospechosa o confirmada**
- **Inhibición de la ECA como prevención secundaria de isquemia miocárdica**
- **Regurgitación mitral Isquémica: Mecanismos de cuantificación e implicaciones pronósticas**
- **La insuficiencia cardíaca como manifestación de enfermedad arterial coronaria**

**SESION PLENARIA 5 : COMO EVALUAR LA VIABILIDAD MIOCÁRDICA** ***: 16.00 – 17.30 hs. - Domingo 23 de Junio – Salón Vélez Sarsfield***
- **Mecanismos del miocardio atontado e hibernado**
- **Papel de la ecocardiografia de contraste en la evaluación de la microcirculación posterior a los síndromes coronarios agudos e infarto agudo de miocardio**
- **Miocardio hibernado y atontado: ¿cómo detectarlo y qué hacer?**
- **Aplicaciones para valorar la perfusión y la viabilidad**

ADEMÁS ESTE CONGRESO CUENTA CON UN NUTRIDO PROGRAMA CIENTÍFICO QUE ABARCA LAS SIGUIENTES UNIDADES TEMÁTICAS:

- CARDIOLOGIA DEL EJERCICIO
- CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA
- CARDIOLOGIA NUCLEAR
- CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA
- CARDIOPATIA ISQUÉMICA
- CIRUGIA CARDIOVASCULAR
- ECOCARDIOGRAFIA
- ELECTROFISIOLOGÍA
- ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y PERIFÉRICA
- ENFERMERIA Y TECNICAS EN CARDIOLOGIA
- EPIDEMIOLOGIA Y PREVENCION
- HIPERTENSION ARTERIAL
- INSUFICIENCIA CARDIACA
- MIOCARDIOPATIAS
- RECUPERACION CARDIOVASCULAR
- RESUCITACION CARDIOPULMONAR
- STROKE

TAMBIEN LOS SIGUIENTES TEMAS DE INTERES GENERAL PARA LA SALUD CARDIOVASCULAR

GENETICA / CARDIOLOGIA Y MUJER / GERONTE / MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA /OBESIDAD/ ASPECTOS ETICO – LEGALES EN LA PRÁCTICA MEDICA / ESTRÉS EN CARDIOLOGIA/ MERCOSUR

Y LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES DESTACADAS:

- JORNADA CONJUNTA DE FAC Y SOCIEDAD URUGUAYA DE CARDIOLOGIA SOBRE CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA
- SIMPOSIO DE CARDIOLOGIA NUCLEAR AACN, SAC Y FAC
- JORNADAS DE CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA
- JORNADAS CONJUNTAS DE ECOCARDIOGRAFÍA FAC – AMERICAN SOCIETY ECHOCARDIOGRAPHY (GENERAL ELECTRIC)
- SIMPOSIO DE PERFUSION MIOCÁRDICA FAC- ICDS – PHILLIPHS (CAPÍTULO ARGENTINO)
- JORNADAS DE ENFERMERÍA Y TÉCNICAS EN CARDIOLOGÍA
- X REUNIÓN DE LA ISHR (INTERNATIONAL SOCIETY OF HEART RESEARCH, LATIN SECTION)
- SIMPOSIO DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO EN CARDIOLOGÍA
- SIMPOSIO IBEROAMERICANO
- SIMPOSIO FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA Y FUNDACIÓN BIOQUÍMICA ARGENTINA (PROCORDIS)
- SIMPOSIO DE FUNDACIÓN FAC – CONSEJO NACIONAL DE RESUCITACION (CNR)
- SIMPOSIOS EDUCATIVOS CLIN -FAC
- SIMPOSIOS DE LA INDUSTRIA:
  - ALMUERZO DE TRABAJO "ROCHE": LA PARADOJA DE LOS B BLOQUEANTES
  - ALMUERZO DE TRABAJO "ASTRA ZENECA": LIPIDOS
  - ALMUERZO DE TRABAJO "ABBOTT": INSUFICIENCIA CARDIACA
  - SIMPOSIO SATELITE "PHARMACIA": LA APLICACIÓN ACTUAL DE LOS ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

CURSOS SOBRE: INVESTIGACIÓN CLÍNICA – VALVULOPATÍAS – TEORÍA Y PRÁCTICA DE INTRODUCCIÓN A RECURSOS DE INTERNET (AL FINAL ENCONTRARÁ LA GRILLA CON TEMAS Y HORARIOS)

## PREMIOS DEL XXI CONGRESO

**Fecha límite presentación de Trabajos Libres 30/04/02**

1) *Mejor resumen de Tema Libre*
2) *Mejor resumen de Tema Libre presentado por Médicos Residentes*
3) ***Premio XXI Congreso Nacional de Cardiología*** *al mejor trabajo de investigación*

***Además ...***

**Premio a las Mejores Monografías en Cardiología "Roche"**
**B-Bloqueantes en Hipertensión Arterial – *Valor $ 5000***
***Fecha límite de Recepción 30 de Abril de 2002***
***Entregar en Bulnes 1004 (1176) Buenos Aires***
***Consultar bases en www.fac.org.ar/cong2002/gral/premioro.htm***

**INFORMES**
**Secretaría General del Congreso**
Bulnes 1004 (1176) Ciudad de Buenos Aires
Telefax: (54) 11 4862-0935 / (54) 11 4866 -5910
Secretaría C. Científico: scient02@fac.org.ar
Secretaría C. Organizador: sorg02@fac.org.ar
Sitio Web: www.fac.org.ar/cong2002

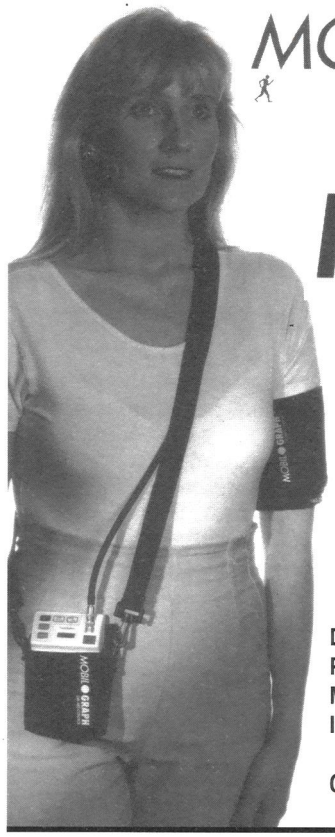
* Para reservas o información turísitca adicional dirigirse a la Agencia Oficial:
**ACA Eventos y Convenciones**
Sr. Arnaldo Acquisto
Av. Garay 2492 1º "A"
Tel. (0223) 4952676 Tel./Fax: (0223) 4950383
E-mail: acaeventos@elsitio.net

*La más completa información sobre el XXI Congreso Nacional de Cardiología, así como su Programa Científico Preliminar , podrá encontrarla en nuestro sitio web: www.fac.org.ar/cong2002*

| | | HOTEL SHERATON | | | | | | | | | HOTEL COSTA GALANA | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Piso<br>Salón<br>Numero | (1° SS)<br>Velez A<br>1 | (1° SS)<br>Velez B<br>2 | (PB)<br>Castagnino<br>3 | (1° P)<br>Ocampo (Audit)<br>4 | (12° P)<br>Cruz Sur A<br>5 | (12° P)<br>Cruz Sur C<br>6 | (11° P)<br>Atlantico A<br>7 | (11° P)2<br>Atlantico C<br>8 | (1° SS)<br>Gonzalez | (1° SS)<br>Alberdi<br>12 | 400<br>Real Norte<br>9 | 400<br>Real Sur<br>10 |
| V | 08:30 | Acreditacion | | | | | | | | | | | |
| I | 08:30 - 10:00 | | | | | | | | | | | | |
| E | 10:00 - 10:30 | | | | | | | | | | | | |
| R | 10:30 - 12:00 | | Epidemiología MR 1 | Hemodinamia MR 1 | Clin-FAC | Insuficiencia Cardiaca MR 1 | CONAREC | Clin-FAC | Clin-FAC | Clin-FAC | Cuso Valvulopatías MR 1 | | |
| N | 12:15 - 13:45 Almuerzo | Almuerzo | Almuerzo | Hemodinamia AT | Almuerzo | Almuerzo | Almuerzo | Almuerzo | Almuerzo | Almuerzo | Almuerzo | Almuerzo | Almuerzo |
| E | 14:00 - 15:30 | Cardiopatía Isquemica MR 1 | Epidemiología MR 2 | H. Conf. de Apertura Controversias. Trials | Stroke MR 1 | Insuficiencia Cardiaca MR 2 | Clin-FAC | Eco FAC-ASE General Electric 1 | Clin-FAC | Curso de Invest. Clinica 1 (95') | Cuso Valvulopatías MR 2 | | E&T Conferencia 1 |
| S | 15:30 - 16:00 | Break | Break | Conferencia Hemodinamia | Break | Break | Break | Break | Break | Break 25' | Break | Break | Break |
| | 16:00 - 17:30 | Cardiopatía Isquemica MR 2 | Epidemiología MR 3 | Hemodinamia Forum | Medicina Basada Evidencia | Hipertensión Arterial MR 1 | Informatica 1 | Eco FAC-ASE General Electric 2 | Cirugia Cardiovascular MR 1 | Curso de Invest. Clinica 2 (75') | Cuso Valvulopatías MR 3 | | E&T MR 2 |
| 21 | 17:30 - 18:00 | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break 40' | Break | Break | E&T MR 3 |
| | 18:00 - 19:30 | **Conferencia Inaugural** | | | | | | | | | | | |
| | 08:30 - 10:00 | Cardiopatía Isquemica MR 3 | Epidemiología MR 4 | Hemodinamia DT | Simposio Cardiología Nuclear 1 | Insuficiencia Cardiaca MR 3 | CONAREC | Eco FAC-ASE General Electric 3 | Cirugia Cardiovascular MR 2 | Curso de Invest. Clinica 3 (75') | Electrofisiología MR 1 | Pediatría Inauguracion / MR 1 | E&T Curso RCP |
| S | 10:00 - 10:30 | Break | Break | Hemod. Presentación de mejores Trabajos | Break | Break | Break | Break | Break | Break 40' | Break | Break | Break |
| A | 10:30 - 12:00 | **Sesión Plenaria 2** | | Conferencia Hemodinamia | Stroke MR 2 | Miocardiopatías MR 1 | Simposio Iberoamericano 1 | Eco FAC-ASE General Electric 4 | Cirugia Cardiovascular MR 3 | Curso de Invest. Clinica 4 (75') | Electrofisiología MR 2 | Pediatría Conferencia 1 | E&T Conferen. 2 y MR 4 |
| B | 12:15 - 13:45 Almuerzo | Almuerzo de Trabajo ROCHE | Almuerzo | H. Controversias Almuerzo | Almuerzo | Almuerzo | Almuerzo | Almuerzo | Almuerzo | Almuerzo | Almuerzo | Almuerzo | Almuerzo |
| A | 14:00 - 15:30 | **Sesión Plenaria 3** | | Hemodinamia MR 2 | ISHR | Hipertensión Arterial MR 2 | Simposio Iberoamericano 2 | Eco FAC-ASE General Electric 5 | Cirugia Cardiovascular MR 4 | Curso de Invest. Clinica 5 (75') | Electrofisiología MR 3 | Pediatría MR 2 | E&T Conferen. 2 y MR 5 |
| D | 15:30 - 16:00 | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break |
| O | 16:00 - 17:30 | **Sesión Plenaria 4** | | Hemodinamia FAC SUC | BIOETICA | Hipertensión Arterial Controversias (3) | Informatica 2 | Obesidad | Cirugia Cardiovascular MR 5 | Cardiología del Ejercicio MR 1 | Genetica MR 1 | Pediatría MR 3 | E&T Conferen. 2 y Taller de Arritmias |
| 22 | 17:30 - 18:00 | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | |
| | 18:00 - 19:30 | Simposio PHARMACIA | Simposio de la Industria | Hemodinamia MR3 | ISHR | Hipertensión Arterial MR 4 | Simposio de la Industria | FAC- ICDS Phillips MD 1 | STRESS | Cardiología del Ejercicio MR 2 | S. Fact. de Crecimiento | Pediatría Conferencia 2 | E&T Taller de Farmaco |
| | 08:30 - 10:00 | Simposio: Prevención de las enfermedades cardiovasculares | | Simposio FAC- Cons. Nac. Resucitación | Simposio Cardiología Nuclear 2 | Miocardiopatías MR 2 | Informatica 3 | Simposio FAC-FBA | Cirugia Cardiov. Controversias | Cardiología y Mujer MR 1 | Cuso Valvulopatías MR 4 | Pediatría MR 4 | E&T Curso RCP |
| D | 10:00 - 10:30 | | | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break |
| O | 10:30 - 12:00 | 2002 | | Recuperación Cardiovascular 1 | Simposio Cardiología Nuclear 3 | Insuficiencia Cardiaca MR 4 | Simposio Iberoamericano 3 | FAC- ICDS Phillips MD 2 | Cirugia Cardiov. Controv. | Cardiología y Mujer MR 2 | Cuso Valvulopatías MR 5 | Pediatría MR 5 | E&T Conferen. 5 y MR 6 |
| M | 12:15 - 13:45 Almuerzo | AT. ABBOT (Insuficic. Cardiaca) | AT. Astra Zeneca (Lipidos) | T. Libre | T. Libre | T. Libre | T. Libre | T. Libre | T. Libre | T. Libre | T. Libre | Pedria Posters | |
| I | 14:00 - 15:30 | Cardiología Transdiciplinaria | Epidemiología MR 5 | Recuperación Cardiovascular 2 | Simposio Cardiología Nuclear 4 | Miocardiopatías MR 3 | CONAREC | FAC- ICDS Phillips MD 3 | Cirugia Cardiov. Controv. | Cardiología y Mujer MR 3 | Genetica MR 2 | Pediatría MR 6 | E&T MR 7 y MR 8 |
| N | 15:30 - 16:00 | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break |
| G | 16:00 - 17:30 | **Sesión Plenaria 5** | | Farmacologia y Terapeutica | Medicina LEGAL | Insuficiencia Cardiaca MR 5 | Informatica 4 | On going Trials | Cirugia Cardiov. Sesión | Enf. Vascular Periferica MR 1 | Electrofisiologia MR 4 | Pediatría MR 7 | E&T MR 9 y Cierre |
| O | 17:30 - 18:00 | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break | Break |
| | 18:00 - 19:30 | **Cierre** | | Contr. Recuperación Cardiopulmonar | Simposio Cardiología Nuclear 5 | Insuficiencia Cardiaca MR 6 | | Simposio FAC-FBA | Cirugia Cardiov. Controv. | Enf. Vascular Periferica MR 2 | Electrofisiologia MR 5 | Pediatría MR 8 | |
| 23 | 19:30- 20:30 | **MERCOSUR** | | | | | | | | | | | |

| | |
|---|---|
| AT | Almuerzo de Trabajo |
| DT | Desayuno de Trabajo |
| E&T | Enfermería y Técnicos |
| Hemod | Hemodinamia |
| Contr. | Controversias |
| MD | Mesa Debate |
| MR | Mesa Redonda |

# PRESUROMETRIA 24 HS



MOBIL GRAPH®
24h ABP-CONTROL

I M

**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***

**VALIDADO MUNDIALMENTE***




**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<br>Diastólica 30–195 mmHg |

# klock




| | |
|---|---|
| Rango de Medición | Sistólica 70-260 mmHg<br>Diastólica 45-180 mmHg<br>Frecuencia Cardíaca 40-240 (1/minuto ) |
| Método de Medición | Oscilométrico |
| Capacidad de Memoria | Hasta 50 mediciones<br>(sistólica, diastólica, frecuencia, día, hora) |
| Alarmas | Indicador sonoro programable de hasta 5 eventos<br>Ej: para toma de medicación |
| Interfase | Infraroja (jet eye)<br>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.

I M

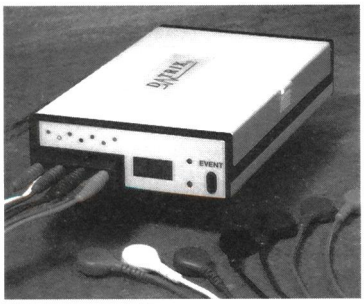
**FABRICADO EN ALEMANIA**
**DISTRIBUIDOR EXCLUSIVO EN ARGENTINA**

## CARDIOSISTEMAS S.R.L.

**Av. Callao 257 Piso 1º Oficina "H/F" - (1022) Buenos Aires - Argentina**
**Fax/Tel.: 4375-2808 - Tel.: 4372-9662 - E-mail: cardiosistemas@hotmail.com • www.cardiosistemas.com.ar**

# HOLTER 3 CANALES

## Cassettes



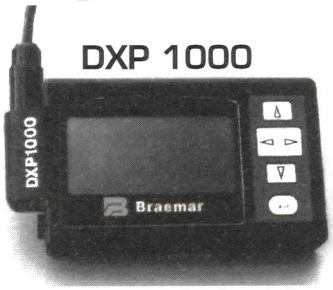
- Bajo consumo. Con 1 batería de 9 volts, realiza 5 estudios.
- Cables de 5 ó 7 derivaciones.
- Compatible con sistemas decodificadores a cassettes.

## Estado Sólido Digital



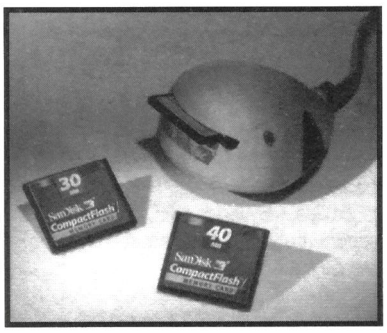
- Bajo consumo. Utiliza 1 pila AA chica.
- Cables de 5 ó 7 derivaciones.
- Realiza Potenciales Tardíos, Trazados de 12 derivaciones
- Detecta Espiga Marcapasos
- Memoria de 48 Mb.

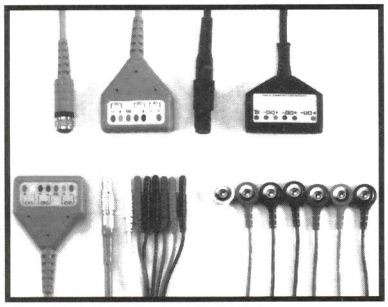
### DXP 1000




- Bajo consumo. Utiliza 2 pilas AA.
- Pantalla LCD para ver el Trazado de los 3 canales en tiempo real y chequear la buena colocación de los electrodos.
- De 24 a 48 hs. de grabación.
- Conexión por cable inferfase USB a la PC.
- Detección de Espiga de Marcapasos.
- Potenciales Tardíos, Variabilidad de Frecuencia en dominio de tiempo y frecuencia.

## SISTEMAS ANALIZADORES A CASSETTES Y ESTADO SOLIDO
## "Kits para instalar en PC o Notebooks"





VENTA DE CABLES

### CARACTERISTICAS TECNICAS

- Software bajo Windows 98/2000/XP en español.
- Análisis del S-T y validación en los 3 canales.
- Full disclosure con arritmias coloreadas.
- Análisis de 3 canales y 12 derivaciones con 7 electrodos.
- Análisis de flutter y fibrilación atrial.
- Análisis Onda-P.
- Procesamiento de artefactos.
- Variabilidad de frecuencia en dominio de tiempo, frecuencia, Lorenz, Poincare.
- Gráfico en 3-D.
- Potenciales tardíos (SAECG).
- Impresión en formato de 3 canales ó 12 derivaciones en el trazado escogido por el operador.
- Análisis y validación del Q-T.
- Vectocardiografía.
- Análisis de marcapasos.
- Análisis HRV parasimpático/simpático.
- Detección automática de eventos marcados por el paciente.
- Análisis de apnea de sueño.
- Dispersión del Q-T
- Alternancia de la Onda T
- Señal promediada.
- Programa compatible con nuestro **miniholter de presión arterial** marca **IEM** modelo **Klock**. Permite correlacionar mediciones de la presión arterial con trazados electrocardiográficos.

## ¡OFERTA!

1 KIT CON SOFTWARE PARA APLICAR A LA PC (en español)
1 DESGRABADOR EXTERNO USB DE TARJETA PCMCIA
1 GRABADOR DE ESTADO SOLIDO 12 DERIVACIONES

**u$s 2.700,-**
NO INCLUYE IVA

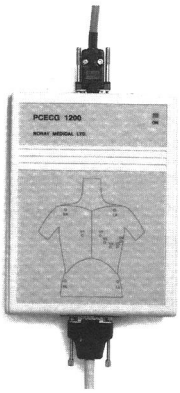
• VENTA Y SERVICIO TECNICO • FINANCIACION •

**CARDIOSISTEMAS S.R.L.**

Av. Callao 257 Piso 1º Oficina "H/F" - (1022) Buenos Aires - Argentina
Fax/Tel.: 4375-2808 - Tel.: 4372-9662 - E-mail: cardiosistemas@hotmail.com • www.cardiosistemas.com.ar

# ERGOMETRIA 12 DERIVACIONES
## NORAV MEDICAL
## EQUIPOS APLICABLES A PC O NOTEBOOK

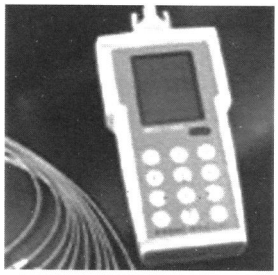
### 1200 S



**CARACTERÍSTICAS DEL SOFTWARE**

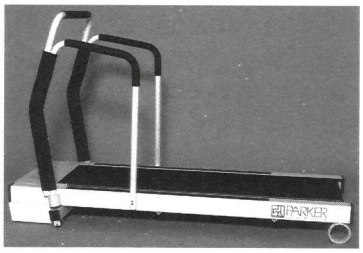
- Programa bajo Windows 98/2000/ Millenium, XP, NT en español.
- Adquisición y visualización simultánea de las 12 derivaciones, Frecuencia Cardíaca, METS, VO2, ITT en la pantalla de la PC.
- Protocolos de banda y bicicletas preprogramados con la posibilidad de agregar y fabricar protocolos propios.
- Excelente estabilidad y filtrado del trazado.
- Incorporación de la tensión arterial en forma manual.
- Impresión y visualización de: 3, 6, 12 derivaciones.
- Archivo en el disco duro de la totalidad del estudio.
- Visualización en tiempo real de los estudios realizados y guardados en el disco duro para su posterior informe.
- Realiza:
  - ➤ Electrocardiogramas basales de 12 derivaciones.
  - ➤ Ergometrías de 12 derivaciones.
  - ➤ Potenciales tardíos (software opcional).
  - ➤ TILT-TEST (variabilidad de frecuencia) (software opcional).

### NHH 1200



EKG portátil,
12 derivaciones
Guarda hasta
250 estudios en
memoria

### BANDAS

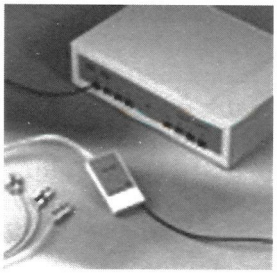


### BICICLETAS



### NM 800

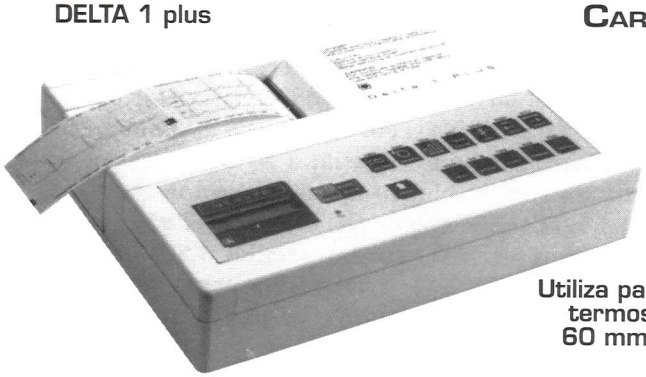
Monitoreo de 12 derivaciones para **Rehabilitación Cardiovascular** o Terapias Intensivas hasta 8 pacientes.
Guarda trazados de EKG en disco duro de la computadora.



# CARDIOLINE®

Lider mundial en equipos de electrocardiografía

DELTA 1 plus



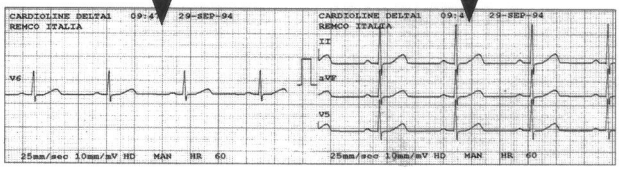
**CARACTERISTICAS TECNICAS DELTA 1 PLUS**

| | |
|---|---|
| DERIVACIONES | 12 STANDARD CON ADQUISICIÓN SIMULTÁNEA Y CONTINUA |
| CANALES | 1/3 EN FORMA AUTOMÁTICA O MANUAL |
| FILTROS DIGITALES | 3 FILTROS SELECCIONABLES PARA MOVIMIENTO MUSCULAR |
| IMPRESION | CON CABEZAL TÉRMICO |
| ALIMENTACION | 220 VOLTS Y BATERÍA INTERNA RECARGABLE |
| INTERPRETATIVO | OPCIONAL |
| PANTALLA DE CUARZO | OPCIONAL |

Utiliza papel común termosensible
60 mm x 30 m

Impresión estandard de una derivación tras otra

Impresión en formato de 3 canales




El registro puede ser en formato standard de una sola derivación o en forma simultánea de los 3 canales superpuestos, permitiendo comparar una derivación con otra.
Inscribe los parámetros: velocidad, filtros, amplitud, frecuencia cardíaca, nombre del Médico u Hospital.

## CARDIOSISTEMAS S.R.L.


Av. Callao 257 Piso 1º Oficina "H/F" - (1022) Buenos Aires - Argentina
Fax/Tel.: 4375-2808 - Tel.: 4372-9662 - E-mail: cardiosistemas@hotmail.com • www.cardiosistemas.com.ar

EDITORIAL

# El cardiólogo, la hipertensión arterial y los riñones

DANIEL PISKORZ

La hipertensión arterial (HTA) es una patología que constituye un modelo de enfoque interdisciplinario. Los riñones juegan un papel fundamental en la fisiopatología de la HTA y, al mismo tiempo, se constituyen en sitio de daño, en órgano blanco de esta afección ya que se ha demostrado una relación continua y lineal entre los niveles de presión arterial y el riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal. Por otra parte, pacientes con daño renal o insuficiencia renal, sean hipertensos arteriales o no, tienen un riesgo elevado de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

## La hipertensión arterial y los riñones

A través del mecanismo de autorregulación, el flujo plasmático renal y la fracción de filtración glomerular permanecen estables en un amplio espectro de niveles de presión arterial. El sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático cumplen un papel fundamental en la autorregulación renal. La angiotensina II produce vasoconstricción en mayor medida en la arteriola eferente que en la aferente, lo cual aumenta la presión intraglomerular, y de esta manera se mantiene un filtrado glomerular estable y se incrementa la reabsorción de sodio en el túbulo proximal; esto ocurre independientemente de los efectos de la angiotensina II sobre la síntesis de aldosterona. La activación del sistema nervioso simpático estimula la secreción de renina en las células yuxtaglomerulares de las arteriolas aferentes, con la consiguiente producción de angiotensina II; estos efectos son adicionales a las acciones directas del sistema nervioso simpático sobre los riñones. En la HTA se produce habitualmente una vasoconstricción de la arteriola aferente, lo que protege al glomérulo del incremento deletéreo en la presión intracapilar determinado por los mecanismos relacionados con una excesiva producción de angiotensina II, o un aumento de la sensibilidad a la misma; sin embargo, con el curso de los años, este mecanismo de autorregulación del flujo plasmático renal no logra proteger a los riñones y se desarrolla la glomerulosclerosis. Se debe destacar que no sólo intervienen en estos cambios anatomopatológicos los aspectos hemodinámicos sino que también han sido vinculados, entre otros, los efectos propios y directos de la activación neurohumoral, la activación de las citoquinas inflamatorias, la disfunción endotelial, la estimulación de los factores de crecimiento fibrogénico y la activación plaquetaria. Sea cual fuere el mecanismo que induce los cambios estructurales, el hecho fundamental es la proliferación de las células mesangiales y la expansión de la matriz mesangial.

## Los riñones y el pronóstico cardiovascular

Recientemente se publicó un subanálisis del estudio HOT, que incluyera 18.597 pacientes, en el cual se discute el valor como predictores de eventos cardiovasculares de la creatininemia y del *clearance* de creatinina estimado, y los efectos del descenso de la presión arterial sobre la función renal y el pronóstico cardiovascular según la función renal al momento de la randomización.[1] Se considera que existe insuficiencia renal crónica cuando la concentración de creatinina sérica es mayor de 1,5 mg/dl o el *clearance* de creatinina es menor o igual a 60 ml/min. Los pacientes con creatininemias mayores de 1,5 mg/dl tuvieron un riesgo relativo ajustado para mortalidad total 2,86 veces mayor (IC 95% 2,10-3,89; $p < 0,001$); para mortalidad cardiovascular 3,24 veces mayor (IC 95% 2,13-4,94; $p > 0,001$); y para eventos cardiovasculares mayores 2,05 veces mayor (IC 95% 1,47-2,88; $p < 0,001$). Por otra parte, los pacientes con *clearance* menor o igual a 60 ml/min presentaron un riesgo relativo ajustado para mortalidad total 1,65 veces mayor (IC 95% 1,34-2,03; $p < 0,001$); para mortalidad cardiovascular 1,80 veces mayor (IC 95% 1,33-2,44; $p < 0,001$); y para eventos cardiovasculares mayores 1,58 veces mayor (IC 95% 1,29-1,95; $p < 0,001$). Un hecho a destacar en este estudio es que se logró alcanzar, tanto en pacientes con creatininemias mayores como menores de 1,5 mg/dl, el mismo porcentaje de sujetos con niveles de presión arterial dentro de los tres subgrupos de objetivos terapéuticos (≤ 90 mmHg; ≤ 85 mmHg y ≤ 80 mmHg); sin embargo, para lograrlo los indivi-

Instituto de Cardiología del Sanatorio Británico de Rosario. Paraguay 40. 2000 Rosario. Santa Fe. Argentina
e-mail: danielpiskorz@ciudad.com.ar

duos con creatininas séricas mayores de 1,5 mg/dl requirieron mayor cantidad de drogas: 2,8 *vs* 2,4 con creatininas menores o iguales a 1,5 mg/dl ($p < 0,001$). Por lo tanto este subanálisis del estudio HOT remarca la importancia que tiene evaluar la función renal como marcador pronóstico de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos arteriales, y el hecho de que en pacientes con cifras tensionales elevadas y evidencias bioquímicas de disfunción renal es posible alcanzar descensos significativos de sus presiones; para lograr este objetivo sólo es necesario ser más agresivo desde el punto de vista terapéutico ya que probablemente los pacientes requieran combinaciones de una mayor cantidad de drogas.

El estudio HOPE, que incluyó 9.287 pacientes, también analizó el impacto que tiene la presencia de insuficiencia renal sobre el pronóstico cardiovascular pero, en este caso, en pacientes diabéticos o de alto riesgo vascular.[2] En este subanálisis los puntos de corte fueron un nivel de creatinina sérica de 1,4 mg/dl y un *clearance* de cretinina calculado de 65 ml/min. La mortalidad total fue 1,90 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal (IC 95% 1,53-2,36; $p < 0,001$) y la mortalidad cardiovascular fue 1,83 veces mayor (IC 95% 1,54-2,17; $p < 0,001$). En un análisis multivariado, estos autores demostraron que la combinación de creatinina mayor de 1,4 mg/dl asociada con albuminuria (+) en *dypstick* era el mejor predictor pronóstico, ya que su presencia indicaba un riesgo de padecer el punto final primario 2,08 veces mayor; por otra parte, la albuminuria (+) incrementaba el riesgo 1,59 veces, el antecedente de enfermedad coronaria 1,51 veces, la presencia de enfermedad arterial periférica 1,49 veces, la diabetes mellitus 1,42 veces, el *clearance* de creatinina menor de 65 ml/min 1,41 veces, la creatinina mayor de 1,4 mg/dl 1,40 veces, el sexo masculino 1,20 veces, y el incremento de un año de edad 1,03 veces. Vale decir que los resultados de este estudio coinciden en la misma dirección que los del estudio HOT y podríamos concluir que existiría una fuerte correlación entre la severidad de la aterosclerosis sistémica y la de la glomerulosclerosis y la aterosclerosis renal. Los niveles elevados de creatinina sérica y el descenso del *clearance* de creatinina podrían estar relacionados con el grado del daño aterosclerótico generalizado.

## Hipertensión arterial y nefroprotección

A principios de la década del 90, con los trabajos de Lewis y Björck, comenzó a ser reconocido el beneficio, en términos de nefroprotección, de las drogas inhibidoras de la enzima conversora de la angiotensina en pacientes diabéticos tipo 1, sean hipertensos arteriales o no.[3,4] Hacia finales de esa misma década comenzaron a publicarse numerosos ensayos clínicos controlados que analizaban los beneficios de diversas drogas en diferentes subgrupos de pacientes: hipertensos arteriales no complicados, hipertensos arteriales de alto riesgo, hipertensos arteriales con albuminuria o proteinuria, hipertensos arteriales con insuficiencia renal, y otros.

El estudio INSIGHT, que comparaba nifedipina GITS y la combinación hidroclorotiazida-amiloride en pacientes hipertensos arteriales con un factor de riesgo cardiovascular adicional, mostró menor caída de la fracción de filtrado glomerular estimada con el bloqueador de los canales de calcio y, además, un menor porcentaje de pacientes presentó deterioro de la función renal (1,8% *vs* 4,6%; $p < 0,01$).[5]

El estudio SYST-EUR, que evaluaba nitrendipina *vs* placebo en pacientes gerontes hipertensos arteriales sistólicos, objetivó una menor probabilidad de desarrollar proteinuria con el tratamiento activo, pero este beneficio alcanzaba significación estadística sólo en el subgrupo de pacientes hipertensos arteriales y diabéticos; por otro lado, analizando la evolución de los niveles de creatinina sérica, se demostró que con el tratamiento con el bloqueante cálcico dihidropiridínico se obtenía un claro beneficio sólo en los pacientes con proteinuria basal.[6]

En 1999 Ruggeneti publicó el estudio RAIN en el cual se comparó el tratamiento con ramipril agregado al tratamiento convencional *vs* el tratamiento convencional solo. No se pudieron objetivar diferencias significativas con relación a los descensos de los niveles de presión arterial; sin embargo, la adición del inhibidor de la enzima conversora produjo una evidente disminución en el porcentaje de pacientes que evolucionaron a la insuficiencia renal terminal; pero al analizar diferentes subgrupos de pacientes, se visualizó que este beneficio se limitaba a los pacientes que tenían un filtrado glomerular basal $\leq 45$ ml/min/1,73m$^2$, y más aún si tenían una excreción urinaria de proteínas mayor de 1,5 g/día (18% grupo ramipril asociado con tratamiento convencional *vs* 52% grupo de tratamiento convencional solo; $p < 0,05$).[7]

Agodoa[8] publicó recientemente un informe preliminar del estudio AASK en el cual se compara el uso de ramipril, amlodipina y metoprolol en una población de raza negra, hipertensa arterial y con un *clearance* de creatinina menor de 65 ml/min/1,73 m$^2$. La rama amlodipina fue interrumpida precozmente y motivó la publicación de referencia, ya que con el inhibidor de la enzima conversora se observó una reducción significativa del punto final combinado (caída a la mitad del filtrado glomeru-

lar, desarrollo de enfermedad renal terminal o muerte) del 38% (p = 0,005). En idéntica dirección se verificaron resultados respecto de algunos puntos finales secundarios: menor incidencia, con ramipril, de enfermedad renal terminal o muerte (41%; p < 0,007) y de enfermedad renal terminal y caída al 50% del filtrado glomerular (38%; p = 0,01). Sin embargo al analizar en forma separada distintos subgrupos de pacientes, con filtrado glomerular basal entre 20 y 40 ml/min/1,73 $m^2$ *vs* 40 y 65 ml/min/1,73 $m^2$, y según la relación proteínas urinarias/creatinina fuera ≤ 0,22 *vs* > 0,22, se verificó que sólo en aquellos pacientes con filtrado glomerular entre 20 y 40 ml/min/1,73 $m^2$ y con un cociente de proteínas urinarias/creatinina ≤ 0,22 la caída del filtrado glomerular fue menor con ramipril que con amlodipina. Esto sugeriría que los beneficios del tratamiento con inhibidores de la enzima conversora son evidentes, en términos de nefroprotección, en pacientes hipertensos arteriales con significativo deterioro de la función renal; en cambio en aquellos con alteraciones menores de la misma, las evidencias de un beneficio renoprotector con estas drogas no son definitivas. El hecho de que éste sea un análisis no preespecificado del estudio, sumado a que el tamaño de la muestra no brinda suficiente significación estadística a este tipo de subanálisis, permite concluir que en la función renal no se puede definir con precisión un umbral en el cual los efectos beneficiosos de los inhibidores de la enzima conversora sean definitivos.

La rama que comparaba ramipril *vs* metoprolol continuó su curso, y los resultados fueron presentados en una sesión especial del Congreso de la *American Heart Association* del año 2001. En ella, J. Douglas demostró que, comparado con metoprolol, el ramipril reducía un 22% (p = 0,042) la incidencia de muerte, insuficiencia renal terminal o caída al 50% del filtrado glomerular; y que el metoprolol reducía un 19% (p = 0,19) más estos eventos que la amlodipina.[9]

Durante el año 2001 se presentaron cuatro trabajos con pacientes diabéticos tipo 2 comparando antagonistas de los receptores de la angiotensina II *vs* placebo o tratamientos activos, continuando simultáneamente con el tratamiento habitual que recibían los pacientes. En el estudio MARVAL, en el que se utilizó valsartan *vs* amlodipina, fueron incluidos pacientes hipertensos arteriales o no con microalbuminuria.[10] El estudio IRMA 2 comparó irbesartan en dos dosis diferentes *vs* placebo en pacientes diabéticos tipo 2 e hipertensos arteriales con microalbuminuria.[11] Por lo tanto, estos dos estudios investigaron los efectos de los antagonistas de los receptores de angiotensina II en términos de prevención del desarrollo de insuficiencia renal. En cambio, el estudio RENAAL analizó los beneficios de losartan *vs* placebo en pacientes diabéticos tipo 2, no necesariamente con cifras de presión arterial elevadas (aunque el 94% de los pacientes incluidos padecía HTA), con proteinuria e insuficiencia renal.[12] En el mismo sentido, el estudio IDNT analizó los efectos de irbesartan *vs* amlodipina en pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos arteriales, con proteinuria mayor o igual a 900 mg/L e insuficiencia renal.[13] Vale decir que el objetivo de estos dos últimos estudios fue determinar los efectos de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en aspectos específicos de nefroprotección. El estudio MARVAL demostró que el 29,9% de los pacientes tratados con valsartan revirtió a normoalbuminuria en 24 semanas de tratamiento, y solamente el 14,5% del grupo amlodipina (p = 0,001) alcanzó ese resultado. El estudio IRMA 2 objetivó que, al final del seguimiento, el 14,9% de los pacientes tratados con placebo presentó punto final primario (tiempo a la presentación de proteinuria clínica mayor de 200 mg/24 hs o al incremento mayor del 30%) *vs* el 9,7% de los pacientes tratados con irbesartan 150 mg (RR 0,61; IC 95% 0,34-1,08; p = 0,08) *vs* el 5,2% de los pacientes tratados con irbesartan 300 mg (RR 0,30; IC 95% 0,14-0,61; p < 0,001). El estudio RENAAL mostró, en 3,4 años de seguimiento, que el losartan redujo el punto final primario (muerte, enfermedad renal terminal y tiempo de duplicación de la creatinina sérica) en un 16% (p = 0,024); el desarrollo de insuficiencia renal terminal (definida como la necesidad de diálisis o trasplante renal) en un 28% (p = 0,002); y la elevación al doble de la creatinina en un 25% (p = 0,006); por lo cual con este tratamiento se podría evitar 1 caso de insuficiencia renal terminal cada 16 pacientes tratados, resultado de gran impacto clínico si consideramos que el 25,5% de los pacientes del grupo placebo (1 de cada 4) llegaron a la necesidad de diálisis o trasplante renal en 3,4 años de seguimiento. En el estudio IDNT el punto final primario (duplicación de la creatinina sérica, enfermedad renal terminal o muerte) se presentó en el 39% de los pacientes del grupo placebo, el 41% de los pacientes del grupo amlodipina (p = NS) y el 32,6% del grupo irbesartan (RR 0,80; p = 0,024 *vs* placebo y RR 0,77; p = 0,006 *vs* amlodipina) mientras que el desarrollo de enfermedad renal terminal (necesidad de diálisis o trasplante renal) se presentó en el 17,8% de los pacientes del grupo placebo, el 18,3% de los pacientes del grupo amlodipina y el 14,2% de los pacientes del grupo irbesartan.

Por lo expuesto, en lo que respecta a la relación HTA y nefroprotección, puede concluirse que:

– si el paciente no presenta evidencias de daño en órgano blanco, el objetivo es normalizar la pre-

sión arterial y, si es posible, llevarla a niveles óptimos (120-80 mmHg), no existiendo en estos casos evidencias para preferir drogas;

– en pacientes diabéticos tipo 1 con nefropatía, las drogas de elección son los inhibidores de la enzima conversora (Lewis, Björck);

– en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía, sean hipertensos arteriales o no, se debería administrar un inhibidor de la enzima conversora (MICRO, HOPE) o un antagonista de los receptores de la angiotensina II (MARVAL, IRMA 2, RENAAL, IDNT);

– en pacientes hipertensos arteriales con nefropatía se debería iniciar el tratamiento con un inhibidor de la enzima conversora (RAIN, AASK).

**Consideraciones para el uso de los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II**

El uso de los inhibidores de la enzima conversora puede asociarse con el desarrollo de insuficiencia renal funcional, que se presenta en la mayoría de los pacientes poco tiempo después del inicio del tratamiento, aunque también puede ocurrir meses o años después de su implementación. En general, la frecuencia es baja, entre el 2% y el 4% de los casos, y se caracteriza por un leve y no progresivo incremento de la creatininemia (no mayor del 20%). Esta insuficiencia renal aguda podría ser definida como el aumento de la creatininemia igual o superior a 0,50 mg/dL cuando inicialmente es menor de 2 mg/dL, o el incremento mayor de 1 mg/dL cuando el valor basal está por encima de 2 mg/dL; su presencia está indicando los efectos beneficiosos de las drogas sobre la hemodinamia renal.[14]

Las causas relacionadas con esta insuficiencia renal aguda son:

– insuficiente presión arterial media para mantener una perfusión renal adecuada (menor de 60-65 mmHg): gasto cardíaco bajo, resistencia periférica baja;

– depleción del volumen (uso de diuréticos);

– presencia de enfermedad renal vascular: estenosis bilateral de arterias renales, estenosis de riñón único o dominante (trasplante renal), estrechamiento de la arteriola aferente (HTA, ciclosporina A), enfermedad aterosclerótica difusa de pequeños vasos;

– agentes vasoconstrictores (DAINE, ciclosporina).

Se puede decir que no existe un valor de creatinina plasmática que *per se* contraindique el uso de los inhibidores de la enzima conversora o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, excepto por la presencia de alguna de las cuatro causas de insuficiencia renal aguda, en general los niveles de creatinina tienden a estabilizarse e incluso a disminuir debido a los efectos nefroprotectores de estos fármacos; en los casos más importantes, la repleción de volumen asociada a la suspensión de diuréticos, o la simple suspensión del tratamiento, revierten la insuficiencia renal. Con estas medidas, la función renal mejora, por lo general, en 2 o 3 días, ya que la mayoría de las veces la insuficiencia renal es reversible, si tomamos en cuenta que la caída del filtrado glomerular se debe a una inadecuada presión capilar glomerular que vuelve a incrementarse en la medida en que exista suficiente angiotensina II disponible. Una vez que la hemodinamia y la función renal se normalizan se puede reiniciar el tratamiento, excepto que el paciente sea portador de insuficiencia renal crónica o de enfermedad vascular renal, y se sugieren drogas con metabolismo hepático. Se recomienda controlar las creatininemias, basalmente y a la semana de iniciadas las drogas, en los pacientes predispuestos a insuficiencia renal.

Se han planteado controversias en relación con los niveles de presión arterial que permiten lograr beneficios en términos de puntos finales. El estudio HOT mostró que, excepto en pacientes diabéticos, no existen beneficios adicionales cuando se desciende la presión arterial diastólica por debajo de 83 mmHg; sin embargo, este estudio no logró diferencias de presión arterial diastólica mayores de 2 mmHg entre los tres subgrupos de objetivos terapéuticos, lo cual podría justificar estos resultados.[15] Más recientemente, el estudio PROGRESS[16], en el que se comparó perindopril solo o asociado con indapamida *vs* placebo en pacientes que hubieran padecido un accidente cerebrovascular (ACV) o un accidente isquémico transitorio, fuesen o no hipertensos arteriales, mostró que, aún en los normotensos, se reducía la incidencia de nuevos ACV; que este beneficio era más evidente cuando se usaban las dos drogas asociadas que cuando se utilizaba perindopril en forma aislada; y que esto se asociaba con mayores reducciones de la presión arterial, lo que contradice, al menos en este tipo de pacientes, los resultados del estudio HOT.

Finalmente, en el estudio AASK la mitad de la población fue randomizada a un objetivo terapéutico que se denominó presión arterial media usual entre 102 y 107 mmHg (menor de 140-90 mmHg), y la otra mitad fue randomizada para lograr una presión arterial media baja: menor de 92 mmHg (menor de 125-75 mmHg). En el grupo de presión arterial media usual, las presiones fueron 140 mmHg para la sistólica, 85 mmHg para la diastólica y 104 mmHg para la media; en el grupo de objetivo de presión arterial media baja, las presiones fueron 127 mmHg para la sistólica, 77 mmHg para la diastóli-

ca y 94 mmHg para la media ($p < 0,01$). A pesar de estas significativas diferencias, los efectos sobre la progresión de la enfermedad renal fueron similares. Por lo expuesto, y hasta tanto esta controversia se aclare, parece prudente seguir la normativa del 6° Reporte del Comité Conjunto de Hipertensión Arterial de los Estados Unidos que sugiere como objetivo de niveles de presión arterial en pacientes con insuficiencia renal y proteinuria mayor de 1 g/día, valores menores de 120-75 mmHg.

## Bibliografía


1. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K y col: Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 218-225.
2. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J y col: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact or ramipril: the HOPE randomized trial. Ann Intern Med 2001; 134: 629-636.
3. Lewis JE, Hunsicker LG, Bain RP y col: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropaty. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993; 329: 1456-1462.
4. Bjork S, Mulec H, Johnsen SA y col: Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropaty. Br Med J 1992; 304: 339-343.
5. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A y col: Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366-372.
6. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L y col: Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. H Hypertension 2001; 19: 511-519.
7. Ruggeneti P, Perna A, Gherardi G y col: Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropaties with non-nephrotic proteinuria. Lancet 1999; 354: 359-364.
8. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL y col: Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 2719-2728.
9. Douglas JG: American Heart Association's Scientific Session 2001. Nov 13, 2001.
10. Wheeldon NM: American Society of Hypertension 2001. May 25, 2001.
11. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J y col: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropaty in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 870-878.
12. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D y col: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-869.
13. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR y col: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-860.
14. Schoolwerth AC, Sica Da, Ballermann BJ y col: Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. A statement for healthcare professional from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. Circulation 2001; 104: 1985-1991.
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG y col: Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-1762.
16. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-1041.


*Es absolutamente vano dedicar tiempo a escribir, cuando no se ha dedicado tiempo a vivir.*

*THOREAU*

# Terapia de resincronización: bases multifactoriales de mejoría de la función ventricular

EDGARDO KAPLINSKY*

**La terapia de resincronización es un efectivo recurso adicional para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria en el contexto de trastornos de la conducción (particularmente el bloqueo completo de rama izquierda), basada en la corrección de la asincronía presente en los mismos. Sus efectos impresionan ser primariamente mecánicos, siendo los principales mecanismos involucrados la estimulación simultánea de ambos ventrículos, la restauración de una más fisiológica activación ventricular izquierda y la normalización de la sincronía ventricular (interdependencia). Los resultados alcanzados hasta ahora han demostrado una clara mejoría en términos de función ventricular, tolerancia al esfuerzo, calidad de vida y clase funcional. Sin embargo, la capacidad de esta terapia para reducir la mortalidad es un interrogante aún no develado. Este artículo presenta la creciente evidencia a favor de los efectos de la terapia de resincronización sobre la activación neurohumoral, la respuesta mecano-energética, el remodelamiento ventricular, los niveles de citoquinas circulantes, el desarrollo de apoptosis y la progresión de la enfermedad, sugiriendo un mecanismo multifactorial en la mejoría de la función ventricular. Este hecho debe ser considerado a la hora de evaluar el impacto de la terapia en el largo plazo y al estimar la posibilidad de reducir la mortalidad en portadores de insuficiencia cardíaca severa.**

**Rev Fed Arg Cardiol 2002; 31: 31-38**

En la década pasada, la estimulación biventricular o terapia de resincronización fue exitosamente introducida como recurso complementario en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria asociada a trastornos de la conducción, particularmente el bloqueo completo de rama izquierda (BRI).[1,2] Estudios agudos de evaluación hemodinámica demostraron, en este tipo de pacientes, que tanto la estimulación biventricular como la univentricular izquierda (en comparación con la estimulación convencional derecha) mejoraban significativamente la función sistólica del ventrículo izquierdo, acompañada de una reducción en sus presiones de llenado y del grado de regurgitación mitral.[3-6] (Tabla 1)

Desde el punto de vista clínico, la mayor parte de la experiencia obtenida hasta el momento fue proporcionada por estudios no controlados, como el Dutch Pilot Study[1], el French Pilot Study[7], el Multicenter InSync Study[8] o el Italian InSync Registry[9] y por unos pocos estudios aleatorizados tales como el PATH-CHF Study[10,11], el MUSTIC Study[12] o el MIRACLE Study[13]. Los resultados alcanzados hasta ahora han demostrado la conversión de los beneficios hemodinámicos agudos en una clara mejoría en términos de función ventricular, tolerancia al esfuerzo, calidad de vida y clase funcional (Tabla 2).

Sin embargo, la capacidad de esta terapia para reducir la mortalidad es un interrogante aún no develado. Este ítem espera ser dilucidado por el COMPANION Trial[14], actualmente en desarrollo, cuyo punto final primario combina mortalidad y hospitalización por todas las causas (Figura 1). El predictor más importante de respuesta positiva a la terapia impresiona ser una duración del complejo QRS > 150 milisegundos en el contexto de BRI, asincronía e insuficiencia mitral[4,5] y, en general, su reducción es observada como marcador de respuesta terapéutica.[1,7-13]

* Miembro del Comité de Insuficiencia Cardíaca de la FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA.

*Dirección postal*: Edgardo Kaplinsky. Guidant América Latina, Departamento Clínico. Av. Roque Sáenz Peña 832, 7° piso. 1035 Buenos Aires. Argentina.

e-mail: ekaplinsky@infovia.com.ar

TABLA 1
RESULTADOS HEMODINAMICOS DE ESTIMULACION BIVENTRICULAR O UNIVENTRICULAR IZQUIERDA*

| *Serie* | *dP/dt máx (mmHg/s)* | *PP (mmHg)* | *SBP (mmHg)* | *Wedge (mmHg)* | *FEVI (%)* | *Insuficiencia mitral* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Blanc JJ y col[5] | | | Aumento | Reducción | | |
| Auricchio A y col[4] | Aumento | Aumento | | | | |
| Kass DA y col[5] | Aumento | Aumento | | | | Reducción |
| Saxon LA y col[6] | | | | | Aumento | |

* En general, pacientes portadores de BRI.
dP/dt máx: Máxima presión derivativa del ventrículo izquierdo. PP: pulso de presión (presión sistólica aórtica–presión diastólica aórtica). TAS: tensión arterial sistólica. Wedge: presión capilar pulmonar. FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda (ecocardiografía).

Los efectos beneficiosos de la resincronización aparentan ser primariamente mecánicos, siendo la estimulación simultánea de ambos ventrículos, la restauración de una activación ventricular izquierda más fisiológica y el mejoramiento de la sincronía interventricular (interdependencia) los principales mecanismos involucrados.[3-6,15] A su vez, la normalización de este último punto ha sido vinculada con el mejoramiento de la función sistólica ventricular derecha.[16]

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad progresiva cuya evolución crónica está dominada más por mecanismos inicialmente compensatorios y luego deletéreos que por la naturaleza de la noxa inicial. En este contexto la respuesta neurohumoral[17] sostenida, acompañada de una reducida producción miocárdica de energía[18] y del desarrollo de apoptosis[19] determina, entre otros actores, un círculo vicioso caracterizado por dilatación y disfunción ventricular progresiva (remodelamiento)[20]. En este complejo escenario, intervenciones inicial y primordialmente mecánicas han demostrado condicionar ulteriormente profundos efectos biológicos (recuperación de miocardiocitos), como es el caso de los dispositivos de asistencia circulatoria mecánica (DACM). En general, estos soportes son utilizados como puente al trasplante en pacientes portadores de una insuficiencia cardíaca severa. Típicamente descargan de sangre al ventrículo izquierdo al tiempo que restablecen la presión y el flujo hemático sistémico.[21] Este efecto ha podido revertir el remodelamiento estructural del miocardio (normalizando la relación pasiva presión-volumen y disminuyendo la dilatación ventricular), además de mejorar el metabolismo intracelular del calcio. Por otra parte, tanto la contractilidad basal como la respuesta a la estimulación betaagonista y la relación fuerza-frecuencia son significativamente incrementadas.[22-24] En consecuencia puede ser factible la posibilidad de ejercer efectos biológicos complejos a punto de partida de una acción mecánica (recuperación de miocitos). El presente artículo pone a consideración la creciente evidencia disponible en este sentido, vinculada al uso de la terapia de resincronización.

TABLA 2
PRINCIPALES ESTUDIOS CLINICOS CON ESTIMULACION BIVENTRICULAR (PUBLICADOS O PRESENTADOS)

| | *InSync* | *Italian InSync* | *PATH-CHF* | *MUSTIC* | *MIRACLE* | *Contak CD* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Población | 103 | 190 | 42 | 48 | 266 | 490 |
| NYHA | + | + | + | + | + | + |
| QoL | + | + | + | + | + | + |
| $MVO_2$ | + | / | + | + | + | + |
| 6WT | + | / | + | + | + | + |
| FEVI | + (NS) | + | / | / | + | / |

PATH-CHF, MUSTIC, MIRACLE Y Contak CD son aleatorizados.
NYHA: clase funcional según la New York Heart Association. QoL: índices de calidad de vida (más utilizado, test de Minnessotta). $MVO_2$: test de ejercicio cardiopulmonar. 6WT: test de la marcha de 6 minutos. FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda (principalmente ecocardiográfica).

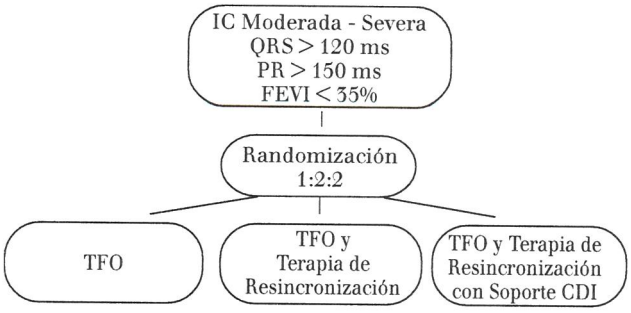



**Figura 1.** COMPANION Trial (*Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Chronic Heart Failure*). TFO: tratamiento farmacológico óptimo (diuréticos de asa, inhibidores ECA, betabloqueantes y espironolactona, salvo contraindicación). CDI: cardiodesfibrilador implantable (criterios MADIT). Randomización 1:2:2: por cada paciente en la rama TFO ingresan 2 pacientes en cada una de las 2 ramas en investigación. Población total: 2.200 pacientes.

## Impacto sobre la activación neurohumoral

Los niveles de catecolaminas están anormalmente incrementados en la circulación de los pacientes con IC, y aquellos con los tenores más altos de norepinefrina (NE) tienen un peor pronóstico.[17,25] Luego de un efecto inicialmente beneficioso, preservando el gasto cardíaco y la presión sistémica, la activación neurohumoral crónica resulta deletérea. En este sentido, las catecolaminas inducen efectos tóxicos miocárdicos directos tales como necrosis o apoptosis, promueven la elaboración *in situ* de citoquinas proinflamatorias y la alteración del fenotipo de las proteínas contrácitles.[26-29] El tratamiento a largo plazo con agentes betabloqueantes ha demostrado revertir la progresión de la disfunción ventricular[29] y, lo que es más importante aún, reducir las hospitalizaciones y la mortalidad en pacientes portadores de IC con distinto grado de severidad (MERIT HF, CIBIS II, COPERNICUS).[30-32]

En el Vigor CHF Study[33], una drástica caída de los niveles séricos de NE fue documentada vinculada a la terapia de resincronización. Los valores preimplante (anormalmente elevados) fueron estimados en 689 ± 317 pg/ml y al cabo de 6 semanas de marcapaseo, los pacientes estimulados experimentaron una caída promedio de 96 ± 371 pg/ml (respecto del basal) en comparación con un aumento de 90 ± 412 pg/ml en aquellos no estimulados inicialmente (p = NS). Posteriormente el porcentaje de pacientes que redujeron sus niveles de NE > 40% del basal se incrementó de manera progresiva en las siguientes 6, 12 y 18 semanas.[34] El PATH CHF Study arrojó evidencia adicional a favor de la reducción del tono simpático; el marcapaseo biventricular condicionó una paulatina reducción de la frecuencia cardíaca basal, acompañada de un incremento en su variabilidad (SDANN). A 1 mes de estimulación, la frecuencia cardíaca promedio descendió desde 77 ± 12 (base) a 73 ± 12 latidos por minuto (p = 0,003) y su límite mínimo, desde 62 ± 13 (base) a 57 ± 13 latidos por minuto (p = 0,01). Por otra parte, el SDANN se incrementó desde 90 ± 29 (base) a 117 ± 35 milisegundos (p = 0,00004).[35] En consecuencia, la terapia de resincronización parecería mejorar la función autonómica y este hecho probablemente se proyecte, modificando el pronóstico.

## Impacto sobre el remodelamiento ventricular izquierdo

El remodelamiento cardíaco es un fenómeno complejo caracterizado por disfunción miocárdica progresiva y dilatación estructural. Durante esta metamorfosis, el corazón pierde su forma elíptica para adquirir paulatinamente una forma más esférica, proceso en cuya perpetuación y evolución están involucrados distintos mecanismos *de novo* (Tabla 3). La etapa terminal de la enfermedad exhibe un corazón severamente insuficiente, caracterizado por un marcado adelgazamiento de sus paredes y un incremento importante en sus volúmenes.[20,36,37]

TABLA 3

PRINCIPALES FENOMENOS VINCULADOS CON EL PROCESO DE REMODELAMIENTO MIOCARDICO PRESENTE EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA[20,36,37]

| |
|---|
| **Alteraciones en el miocito** |
| Desacople excitación-contracción |
| Expresión y síntesis de cadenas pesadas de miosina fetales |
| Expresión y síntesis de actina muscular esquelética |
| Desensibilización de betarreceptores |
| Alteración del metabolismo del calcio intracelular |
| Hipertrofia con pérdida de miofilamentos |
| Alteración del citoesqueleto |
| Disminución de la producción de energía |
| Aumento de la demanda de oxígeno |
| **Alteraciones en el miocardio** |
| Pérdida de miocitos (apoptosis, necrosis) |
| Modificaciones del estroma (degradación de la matriz, reemplazo fibroso) |
| **Alteraciones de la geometría ventricular** |
| Aumento de la tensión parietal |
| Pérdida de la forma elíptica con esfericidad progresiva |
| Adelgazamiento parietal |
| Incremento de los volúmenes |
| Incompetencia valvular mitral |
| Hipoperfusión subendocárdica |
| Aumento de postcarga |

Agentes como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los betabloqueantes y los inhibidores de la aldosterona, han demostrado poder prevenir e incluso revertir el remodelamiento y la fibrosis miocárdica[27,38,40], además de reducir significativamente la mortalidad en la IC[30-32,41,42]. Los efectos de los DACM sobre el remodelamiento, ya fueron citados[22-24].

El ya mencionado Vigor CHF Study[33] documentó tanto una reducción del volumen de fin de diástole ventricular izquierdo (245 ± 61 ml a 229 ± 74 ml; p = 0,07) como del volumen de fin de sístole del mismo ventrículo (187 ± 54 ml a 175 ± 66 ml; p = 0,04), luego de 12 semanas de marcapaseo[43]. Hallazgo similar fue informado recientemente por Lau y colaboradores, quienes a 3 meses de estimulación lograron reducir ambos volúmenes: fin de diástole ventricular izquierdo (245 ± 70 ml a 185 ± 37 ml; p < 0,05) y fin de sístole del mismo ventrículo (209 ± 69 ml a 140 ± 44 ml; p < 0.05).[44]

Consecuentemente, la terapia de resincronización parecería revertir el proceso de remodelamiento, particularmente a expensas de los volúmenes ventriculares.

### Impacto sobre la eficiencia energética

La producción miocárdica de energía está disminuida en el corazón insuficiente, exhibiendo un reducido radio entre trabajo desarrollado y oxígeno consumido (respuesta mecano-energética).[18,45,46] En este contexto es importante el rol que desempeña el incremento adicional eventual del consumo miocárdico de oxígeno ($MVO_2$) vinculado con ciertas intervenciones terapéuticas. Agentes inotrópicos, como los agonistas betaadrenégicos o los inhibidorres de la fosfodiesterasa, proveen estabilidad clínica y hemodinámica en el corto plazo; sin embargo, existe considerable evidencia de que su utilización prolongada puede incrementar la mortalidad (milrinona, xamoterol, dobutamina, venarinona, etc.).[47-51] Ambos grupos de drogas facilitan el ingreso del calcio a los miocitos mediante el incremento de los niveles intracelulares de adenosina monofosfato cíclica (AMPc), ya sea aumentando su producción (agonistas betaadrenérgicos) o inhibiendo su degradación (inhibidores de la fosfodiesterasa).[52] Esta mayor disponibilidad cálcica condiciona una contracción más enérgica pero asociada con un mayor $MVO_2$ y una mayor utilización energética.[18,53,54] Independientemente de sus efectos inotrópicos, las incrementadas concentraciones intracelulares de AMPc y de calcio han demostrado ser tóxicas directas sobre el miocardio, e incluso arritmogénicas[54-59] (factores que probablemente contribuyan al aumento de la mortalidad)[47-51]. Por el contrario, estos efectos no se observan con agentes que reducen el $MVO_2$, ya sea en forma aguda (nitroprusiato[60]) o, lo que es más importante, en forma crónica (betabloqueantes[61]).

La contracción cardíaca en presencia de BRI se caracteriza por una activación no homogénea, acompañada de alteradas condiciones de carga y estrés parietal. La región estimulada más tempranamente se contrae contra una mínima carga, consumiendo energía y desarrollando presión inefectiva (el miocardio remanente aún no está activado). Posteriormente la región más tardía en despolarizarse se contrae contra un miocardio rígido (región inicial), aumentando su tensión parietal. El resultado final implica la transferencia interna de trabajo desde una región a otra del miocardio, con una menor eficiencia y a mayor consumo metabólico.[62,63]

Nelson y colaboradores evaluaron el costo energético necesario para mejorar la función sistólica ventricular izquierda en 10 pacientes portadores de miocardiopatía dilatada, ritmo sinusal y BRI (fracción de eyección 20 ± 3%, QRS: 179 ± 3 mseg), utilizando estimulación univentricular izquierda o biventricular (a la misma frecuencia cardíaca basal). Los resultados fueron comparados con la infusión intravenosa de dobutamina (n = 7) titulada hasta alcanzar similar mejoría de la función sistólica. Las variables medidas fueron (cateterismo): pulso de presión arterial (PP: correlaciona con el gasto cardíaco), dP/dt máximo, diferencia de oxígeno flujo arterial coronario/seno coronario ($AVO_2$) y el $MVO_2$. Tanto la estimulación biventricular como la univentricular izquierda incrementaron el PP y la dP/dt máxima 18 ± 4% y 43 ± 6%, respectivamente (p> 0,01). En tanto que la $AVO_2$ y el $MVO_2$ declinaron en un 4 ± 2% y 8 ± 6,5%, respectivamente (p > 0,05). Por el contrario, la dobutamina elevó la dP/dt máxima sólo un 37 ± 6% a expensas de un incremento de un 22 ± 11% del $MVO_2$ por latido (p > 0,05 *versus* marcapaseo) (Figura 2). Estos datos sugieren que la terapia de resincronización mejoraría la función sistólica ventricular izquierda a menos costo energético que los inotrópicos.[64]

### Impacto sobre citoquinas y apoptosis

La apoptosis se define como un proceso de muerte celular programada, cuyo origen y desarrollo se vincula con diferentes mecanismos, incluyendo programas genéticos dirigidos, fragmentación del ADN, formación de cuerpos apoptóticos, fagocitosis celular sin reacción inflamatoria, etc.[65] Múltiples estímulos han demostrado poder inducir apoptosis (estrés físico, modificaciones de pH, radiación, injurias químicas, citoquinas, catecolaminas, deprivación de factores de crecimiento celular, etc.[65-67]) y su presencia en el corazón insuficiente

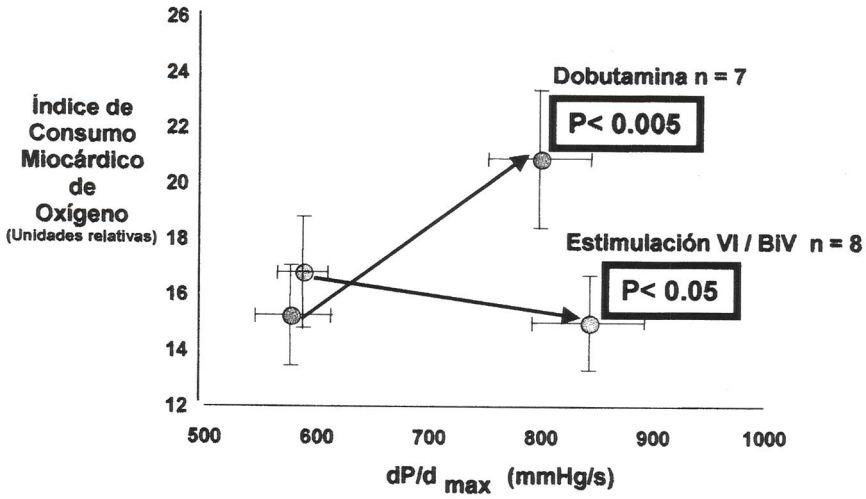



**Figura 2.** Respuesta energética: comparación entre estimulación univentricular izquierda (VI)/biventricular (BiV) *versus* dobutamina. Ambos grupos poseían similar $dP/dt_{máx}$ basal y post intervención, sin embargo la dobutamina incrementó significativamente el $MVO_2$ mientras que fue reducido por la estimulación ($p < 0,05$). Circulation 2000; 102: 3053-3059.

está involucrada en la progresión de la disfunción y el remodelamiento miocárdico.[19,28,67] Citoquinas proinflamatorias generadoras de apoptosis, tales como el alfa factor de necrosis tumoral (FNT) y la interleukina-6 (IL-6), se hallan incrementadas en la circulación de pacientes con IC, en tanto que los niveles de factores inhibidores de apoptosis, como el factor de crecimiento insulínico-1 (FCI-1), suelen disminuir.[64,68-71] El origen de las citoquinas se vincula a una aumentada expresión miocárdica (tensión parietal)[72] y a la producción extracardíaca (músculo esquelético), secundaria a la hipoxia tisular[73]. El FNT actúa uniéndose a 2 receptores celulares de superficie (FNTr1 y FNTr2), cuyos niveles plasmáticos también se encuentran incrementados.[70] Diferentes agentes, tales como la amiodarona[74], la digital[75], el carvedilol[76], los inhibidores de la angiotensina II[77] o la amlodipina[78], han demostrado capacidad antiapoptótica o anticitoquinas, propiedades que pueden estar vinculadas a sus beneficiosos efectos clínicos (DIG Trial[79], GESICA[80], COPERNICUS[32], CONSENSUS[41], etc.).

Padeletti y colaboradores analizaron el impacto de la estimulación biventricular sobre los niveles de FNT-α, FNTr1, FNTr2 y FCI-1 en relación con la mejoría de otros parámetros (fracción de eyección ventricular izquierda, etc.). Los datos siguientes fueron obtenidos a partir de la evaluación de 25 pacientes (basal y a 3 meses de marcapaseo): mejoría de la fracción de eyección (30 ± 7% a 37 ± 9%; $p < 0,01$), reducción del FNT (18 ± 9 pg/ml a 17 ± 10 pg/ml; p = NS), reducción del FNTr1 (1,4 ± 0,4 ng/ml a 1,1 ± 0,4 ng/ml; $p < 0,05$), reducción del FNTr2 (7,4 ± 2,7 ng/ml a 6,2 ± 2,0 mg/ml; $p < 0,02$), aumento del FCI-1 (97 ± 39 a 118 ± 43; $p < 0,05$).[81] Consecuentemente, la capacidad anti-apoptótica y anticitoquinas de la terapia de resincronización podría contribuir en la mejoría de la función ventricular.

## Impacto sobre la progresión de la insuficiencia cardíaca

El Contak CD Trial (Figura 3), estudio multicéntrico, randomizado, paralelo y doble ciego, incorporó 581 pacientes (efectivos 490) con alto riesgo de muerte súbita. Los individuos aleatorizados a estimulación recibieron un resincronizador con soporte de cardiodesfibrilador (Contak CD, Guidant).

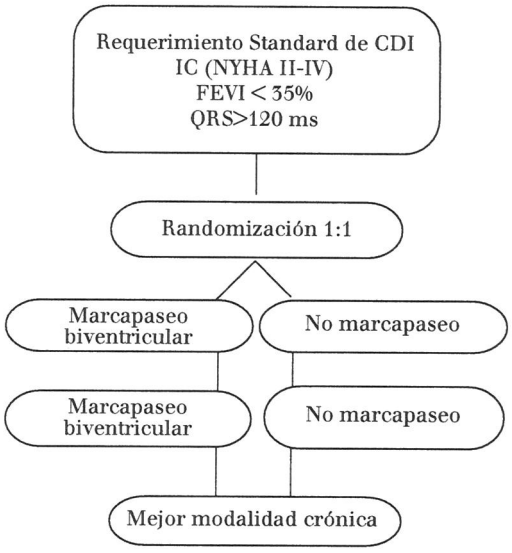



**Figura 3.** Diseño del Contak CD Trial. Sus objetivos incluyeron: disminución en la progresión de la insuficiencia cardíaca, evaluación funcional (test de ejercicio cardiopulmonar/test de la marcha de los 6 minutos), evaluación de la calidad de vida, seguridad y eficacia del dispositivo con soporte con desfibrilador (criterios MADIT). Su población estuvo compuesta por 490 pacientes (inhibidores-ACE 88%, betabloqueantes 47%), edad promedio 66 ± 11 años (83% masculino). FEVI promedio: 21 ± 7%; duración de QRS promedio: 158 ± 27 mseg (BRI: 57%); etiología isquémica: 69%. El seguimiento promedio fue de 4,5 meses. CDI: cardiodesfibrilador implantable.

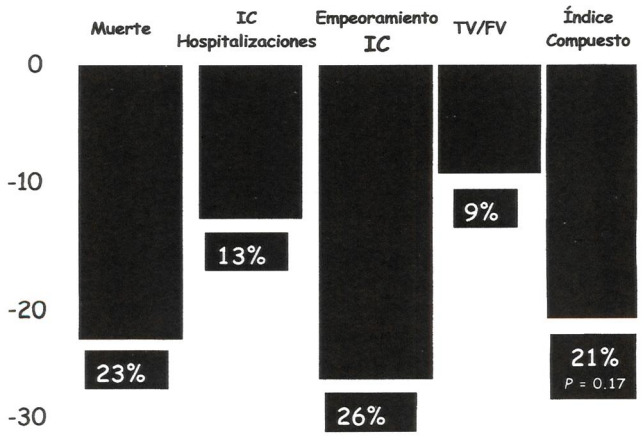



**Figura 4.** Contak CD Study. Constitución del índice compuesto: progresión de la insuficiencia cardíaca. Se detalla el porcentaje de reducción del índice total (21%) y los individualizados por ítem. Otros hallazgos fueron: 15% de mejoría en la tolerancia al esfuerzo (test de ejercicio cardiopulmonar), 16% de mejoría en los índices de calidad de vida y aumento mínimo de 35 metros en el test de la marcha de los 6 minutos. IC: insuficiencia cardíaca. TV/FV: taquicardia ventricular/fibrilación ventricular.

La población (QRS > 120 ms) se distribuyó de la siguiente forma: 33% en clase funcional II, 58% en clase III y 9% en clase IV. El estudió halló un 21% de reducción (p = 0,17) de un índice de *progresión de la insuficiencia cardíaca*, que fue el objetivo primario (enlentecimiento). Este índice se definió por los siguientes ítems (que alcanzaron las siguientes reducciones individuales): *muerte* (23%), *hospitalizaciones por IC* (13%), *empeoramiento de la IC requirente de otra intervención* (26%), *ocurrencia de arritmia ventricular maligna requirente de terapia por disfibrilador* (9%) (Figura 4).[82] A pesar de que el resultado alcanzado no alcanzó el límite de significación estadística estimado previamente (25%), el Contak CD Trial sugiere una influencia positiva de la terapia de resincronización, disminuyendo la progresión de la IC (limitada por el diseño y el resultado del estudio, así como por la definición de progresión de la IC utilizada).

## Conclusión

En síntesis, la terapia de resincronización es un efectivo recurso terapéutico adicional para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria asociada con trastornos de la conducción, basada en propiedades correctivas mecánicas. Sin embargo, sus efectos favorables respecto de la activación neurohumoral, respuesta mecano-energética, remodelamiento ventricular, niveles de citoquinas circulantes, desarrollo de apoptosis y progresión de la enfermedad sugieren un mecanismo multifactorial en la mejoría de la función ventricular. Estos efectos deben ser considerados a la hora de evaluar el impacto de la terapia en el largo plazo y, más aún, al estimar la posibilidad de reducir la mortalidad en pacientes portadores de severa insuficiencia cardíaca.


## SUMMARY

### *RESYNCHRONIZATION THERAPY: MULTI-FACTOR IMPROVEMENT BASIS OVER VENTRICULAR FUNCTION*

*Resynchronization therapy is an effective additional resource for refractory heart failure in the setting of conduction disturbances (particularly left bundle branch block) due to the correction of its linked mechanical dysinchrony. Its beneficial effects appears to be mainly mechanical where the simultaneous stimulation of both ventricles as well as the restauration of a more physiologic left ventricular activity and a better interventricular synchrony (interdependence) are the principal mechanism involved. The results reached have demonstrated clear benefits in terms of ventricular function, exercise tolerance, quality of life and functional class improvements. In spite of these promising results, the capability of resynchronization therapy to reduce mortality is an interrogant that remains unknown. The present article presents the growing favourable evidence of resynchronization therapy effects over neurohumoral activation, mechanoenergetic response, remodelling process, circulating cytokines levels, apoptosis development and disease progression suggesting a multifactorial mechanism of myocardial function improvement. This fact should be considered in order to evaluate long term therapy impact and to estimate the possibility of mortality reduction in patients with severe heart failure.*


## Bibliografía


1. Bakker P, Meijburg H, de Jonge N y col: Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure (Abstract). PACE 1994; 17: 820.
2. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A y col: Multisite pacing for end stage heart failure: early experience. PACE 1996; 19: 1748-1757.
3. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M y col: Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. Circulation 1997; 96: 3273-3277.
4. Auricchio A, Stellbrink C, Block M y col: Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. Circulation 1999; 99: 2993-3001.
5. Kass DA, Chen CH, Curry C y col: Improved left ventricular mechanism from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular delay. Circulation 1999; 99: 1567-1573.
6. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK y col: Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients

with depressed ventricular function. J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9: 13-21.
7. Leclercq C, Cazeau S, Victor R y col: Long term results of permanent biventricular pacing in refractory heart failure: comparison between class III and class IV patients (Abstract). Eur Heart J 1998; 19: 573.
8. Gras D, Cazeau S, Ritter P y col: Long-term results of cardiac resynchronization for heart failure patients: The In Sync Clinical Trial (Abstract 2714). Circulation 1999; 100: 1515.
9. Italian InSync Registry: Resultados presentados en forma oral durante The Heart Failure Annual Meeting of the European Society of Cardiology. Barcelona, España, junio 9-12, 2001. Heart Failure 2001.
10. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S y col: The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study: rationale, design, and end points of a prospective randomized multicenter study. Am J Cardiol 1999; 83: 130D-135D.
11. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S y col: Chronic benefit as a result of congestive heart failure: results of the PATH CHF Trial. J Card Fail 1999; 5 (Suppl 1): Abstract 1294.
12. Cazeau S, Leclerq C, Lavergne T y col: Effect of multisite pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001; 344: 873-880.
13. Abrahams WT: MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation): Resultados presentados en forma oral en el American College of Cardiology, Late Breaking Clinical Trial II Session, Marzo 20, 2001, Orlando, Florida.
14. Bristow MR, Feldman AM, SAxon L y col: Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in chronic heart failure (COMPANION) trial. J Card Fail 2000; 6: 276-285.
15. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell MS y col: Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dysynchrony. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1221-1227.
16. Porciani MC, Musilli N, Sabini A y col: Ventricular interdependence: a possible mechanism by which biventricular pacing improves right ventricular function (Abstract 324). PACE 2001; 24: 619.
17. Thomas JA, Marks BH: Plasma norepinephrine in congestive heart failure. Am J Cardiol 1978; 41: 233-243.
18. Katz AM: Is the failing heart an energy-starved organ? J Card Fail 1996; 2: 267-272.
19. Olivetti G, Abbi R, Quaini F y col: apoptosis in the failing human heart. N Engl J Med 1997; 336: 1131-1141.
20. Cohn JN: Structural basis for heart failure: ventricular remodelling and its pharmacological inhibition. Circulation 1995; 91: 2504-2507.
21. Frazier OH, Rose EA, McCarthy PM y col: Improved mortality and rehabilitation of transplant candidates treated with a long-term implantable left ventricular assist device. Ann Surg 1995; 222: 317-326.
22. Levin HR, Oz MC, Chen JM y col: Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. Circulation 1995; 91: 2717-2720.
23. Dipla K, Mattiello JA, Jeevanandam V y col: Myocyte recovery after mechanical circulatory support in humans with end-stage heart failure. Circulation 1998; 97: 2316-2322.
24. Burkhoff D, Holmes JW, Madigan J y col: Left ventricular assist device-induced reverse ventricular remodelling. Prog Cardiovasc Dis 2000; 43: 19-26.
25. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT y col: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1984; 311: 819-823.
26. Mann DL: Basic mechanisms of disease progression in the failing heart: the role of excessive adrenergic drive. Prog Cardiovasc Dis 1998; 41 (Suppl 1): 1-8.
27. Bristow ME: β-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation 2000; 101: 558-569.
28. Colucci WS, Sawyer DB, Sengh K y col: Adrenergic overload and apoptosis in heart failure: implications for therapy. J Card Fail 2000; 6 (Suppl 1): 1-7.
29. Murray DR, Prabhu SD, Chandrasekar B: Chronic β-adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression. Circulation 2000; 10: 2338-2341.
30. MERIT-HF Study Group: Effect of metroprolol CR/XL in chronic heart failure: metroprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001-2007.
31. CIBIS-II Investigators Committee: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
32. Packer M, Coats Andrew JS, Fowler MB y col: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1651-1658.
33. Saxon LA, Boehmer JP, Hummel J y col: Biventricular pacing in patients with congestive heart failure: two prospective randomized trials. Am J Cardiol 1999; 83: 120D-123D.
34. Sacon LA, DeMarco T, Chatterjee K y col: The magnitude of sympathoneural activation in advanced heart failure is altered with chronic biventricular pacing (Abstract 499). PACE 1998; 21: 914.
35. Aurichio A, Carlson G, Kadhiresan V y col: Resynchronization decreases heart rate and increases heart rate variability in heart failure patients with conduction delay (Abstract 199). PACE 2000; 23: 602.
36. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ y col: Left ventricular dilation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336: 1350-1355.
37. Bristow MR: Why does the myocardium fail? New insight from basic science. Lancet 2000; 358: 1428-1432.
38. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C y col: Effects of long term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 1995; 91: 2573-2581.
39. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G y col: Left ventricular remodelling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 1998; 29: 1060-1066.
40. Brilla CG, Matsubara L, Weber KT: Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. J Moll Cell Cardiol 1993; 25: 563-575.
41. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316: 1429-1435.
42. Pitt B, Zannad F, Remme WJ y col: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709-717.
43. Saxon LA, DeMarco T, Chatterjee K y col: Chronic biventricular pacing improves indices of systolic function and reduced left ventricular volume (Abstract 331). PACE 2000; 23: 635.
44. Lau CP, Yu CM, Chau E y col: Reversal of left ventricular remodelling by synchronus biventricular pacing in heart failure. PACE 2000; 23: 1722-1725.
45. Ingwall JS, Kelly RA: Nitric oxide, myocardial oxygen consumption and ATP synthesis. Circ Res 1998; 83: 1067-1068.
46. De Sousa E, Veksler V, Minajeva A y col: Subcellular creatine kinase alterations: implications in heart failure. Circ Res 1999; 85: 68-76.
47. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ y col, for the PROMISE Study Research Group: Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1991; 352: 1468-1475.
48. Cohn J, Goldstein O, Greenberg B y col, for the Vestarinone

Trial Investigators: A dose-dependent increase in mortality with vestarinone among patients with severe heart failure. N Engl J Med 1998; 339: 1810-1816.
49. Dies F, Krell MJ, Whitlow P y col: Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. Circulation 1986; 74 (Suppl 2): II-38.
50. Levine BS: Intermittent positive inotrope infusion in the management of end-stage low-output heart failure. J Cardiovasc Nurs 2000; 14: 76-93.
51. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group: Xamoterol in severe heart failure. Lancet 1990; 336: 1-6.
52. Packer M, Leier CV: Survival in congestive heart failure during treatment with drugs with positive inotropic actions. Circulation 1987; 75 (Suppl IV): IV-55-IV-63.
53. Holyroyde MJ, Robertson SP, Johnson JD y col: The calcium and magnesium binding sites on cardiac troponin and their role in the regulation of myofibrillar adenosine triphosphatase. J Biol Chem 1980; 255: 11688-11693.
54. Hasenfuss G, Holubarsch C, Heiss HW y col: Myocardial energetics in patients with dilated cardomyopathy. Circulation 1989; 80: 51-64.
55. Haikala H, Pollesello P: Calcium sensitivity enhacers. Idrugs 2000; 3: 1199-1205.
56. Lee JC, Downing SE: Cyclic AMP and the pathogenesis of myocardial injury. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1980; 27: 305-318.
57. Martorana PA: The role of cyclic AMP in isoprenaline-induced cardiac necroses in the rat. J Pharm Pharmacol 1971; 23: 200-203.
58. Ebbesen P: Myocardial degeneration in mice treated with dibutyryl ciclic AMP and/or theophyline. Virchow Arch [A] 1976; 372: 89-95.
59. Podzuweit T, Lubbe WF, Opie LH: Cyclic adenosine monophosphate, ventricular fibrillation, and antiarrhythmic drugs. Lancet 1976; 1: 341-342.
60. Hasenfuss G, Holubarsch C, Heiss HW y col: Myocardial energetics in patients with dilated cardiomyopathy: influence of nitroprusside and enoximone. Circulation 1989; 80: 51-59.
61. Eichhorn EJ, Heesch CM, Barnett JH y col: Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double blind, placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1310-1320.
62. Curry CW, Fetics B, Wyman B y col: Mechanical dysynchrony at rest and with adrenergic stimulation in patients with dilated cardiomyopathy studied by MRI-Tagging: Can it help identify candidates for chronic VDD pacing therapy? (Abstract). Circulation 1998; 17: I-302.
63. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT y col: Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance tagging. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1735-1742.
64. Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ y col: Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. Circulation 2000; 102: 3053-3059.
65. Hetts SW: To die or not to die: an overview of apoptosis and its role in disease. JAMA 1997; 279: 300-307.
66. Schreck R, Reiber P, Baeccerie PA: Reactive oxygen intermediates as apparently widely used second messenger in the activation of $NF_KB$ transcription factor and HIV-1. EMBO J 1991; 10: 2247-2258.
67. Feuerstein GZ, Ruffolo RR Jr, Yue TL: Apoptosis and heart failure. Trends Cardiovasc Med 1997; 7: 249-255.
68. Krown KA, Page MT, Nguyen C: Tumor necrosis factor-alpha induced apoptosis in cardiac myocytes. J Clin Invest 1996; 98: 2854-2865.
69. Levine B, Kalman J, Mayer L y col : Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1990; 323: 236-241.
70. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J y col: Tumor necrosis factor – α tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. Circulation 1996; 93: 701-711.
71. Habib FM, Springall DR, Davies GJ y col: Tumor necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy. Lancet 1996; 347: 1151-1156.
72. Franco F, Thomas GD, Giroir B y col: Magnetic resonance imaging and invasive evaluation of development of heart failure in a transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-α. Circulation 1999; 99: 448-454.
73. Adams V, Jiang H, Yu J y col: Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise tolerance. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 959-965.
74. Matsumori A, Ono K, Nishio R y col: Amiodarone inhibits production of tumor necrosis a by human mononuclear cells. Circulation 1997; 96: 1386-1389.
75. Matsumori A, Ono K, Nishio R y col: Modulation of cytokine production and protection against lethal endotoxemia by the cardiac glycoside ouabain. Circulation 1997; 96: 1501-1506.
76. Feuerstein G, Yue TL, Ma X y col: Novel mechanisms in the treatment of heart failure: inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol. Prog Cardiovasc Dis 1998; 41: 17-24.
77. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K y col: Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 714-721.
78. Mohler ER 3rd, Sorensen LC, Ghali JK y col: Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE Heart Failure Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 35-41.
79. Gheorghiade M, Pitt B: Digitalis Investigation Group (DIG) trial: a stimulus for further research. Am Hear J 1997; 134: 3-12.
80. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO y col: Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Lancet 1994; 3443: 493-498.
81. Padeletti L, Tosti Guerra C, Porciani MC y col: Biventricular pacing reduces cardiac myocytes apoptosis in patients with congestive heart failure and intraventricular delay (Abstract 326). PACE 2001; 24: 620.
82. Contak CD Trial: Resultados presentados en forma oral en NASPE Annual Meeting, Boston, mayo 2 al 5 de 2001. NASPE 2001.

*Estudiar lo anormal es el mejor camino para comprender lo normal.*

*WILLIAM JAMES*

# Miocardiopatías y obesidad

ANTONIO J. PASCA*, GUSTAVO G. PEREIRO*, SILVIA D. SPAIRANI†, ISABEL MASUDA*, HUGO LASTIRI*

**La obesidad es considerada un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y su control es de interés porque ha incrementado su incidencia en las últimas décadas. Está íntimamente vinculada con diversas afecciones cardiovasculares, en particular con la hipertensión, la diabetes, la dislipidemia y la enfermedad coronaria. Las acciones deletéreas de la obesidad sobre el miocardio y su funcionalidad se expresan en forma indirecta o directa, pudiendo finalizar por diferentes mecanismos fisiopatológicos en diversos tipos de miocardiopatías. Las necesidades metabólicas del obeso requieren un aumento del volumen minuto, pudiendo desarrollarse una hipertrofia ventricular izquierda y una disfunción diastólica. Ocasionalmente se agrega una disfunción sistólica y la dilatación de las cavidades izquierdas, terminando en una miocardiopatía dilatada que puede desencadenar la insuficiencia cardíaca. Es de importancia terapéutica reducir el peso corporal, optimizando los recursos alimentarios (dietoterapia) y los programas continuados y coordinados de ejercicios físicos. Pero en algunas oportunidades se recurre a la farmacopea y en casos excepcionales a la cirugía. La meta es jerarquizar el manejo de la obesidad, no considerándola como un problema meramente estético, asegurando que el paciente obeso tenga continuidad en el tratamiento, mermando su lazo con las enfermedades cardiovasculares y en especial con las miocardiopatías.**

**Rev Fed Arg Cardiol 31; 2001: 39-45**

En un sentido amplio, la obesidad (O) es aquel estado en el cual se evidencia un desmesurado incremento del peso corporal, en donde el tejido adiposo se almacena en demasía en la economía por una intensificación en la ingesta grasa y/o una merma en el consumo energético. La distribución del mismo puede ser general o localizada.

Las enfermedades cardiovasculares poseen el triste privilegio de constituir una de las causas más importantes de morbimortalidad entre los habitantes de la República Argentina.[1] Está claramente demostrado que los factores de riesgo (FR) contribuyen a la aparición y el desarrollo de estas afecciones.

Existen muchos y variados estudios científicos que han demostrado claramente las bondades de la correcta identificación y del control óptimo de los FR, y la abrupta reducción en la morbimortalidad con la aplicación de estrictas medidas terapéuticas.[2-6]

Dentro de los FR, los antecedentes familiares, sexo y edad no son modificables, en cambio hay otros que sí lo son, como el tabaquismo y la O.

Varios ensayos epidemiológicos[7-10] han verificado un íntimo vínculo entre la O y las diversas dolencias cardiovasculares, en particular la hipertensión arterial (HTA), la diabetes sacarina (DBT) y la dislipidemia (DLP) (Figura 1). Por lo tanto, es de sumo interés su control, dado que la O ha incrementado notablemente su incidencia en las últimas décadas (características epidémicas), dañando por igual a la infancia y a la adultez, con todo lo que acarrea en sufrimiento humano y en el impacto económico sobre el presupuesto para salud de las diversas comunidades.

Es llamativo el hecho de que más del 50% de los adultos de nuestro país presentan sobrepeso y alrededor del 25% son obesos. Estos guarismos son comparables tanto con los de los países más industrializados como con los de Latinoamérica, lo cual sugiere que a los trastornos genéticos se le suman otros factores heterogéneos entre sí (sedentarismo, mo-

* Comité de Miocardiopatías de la Federación Argentina de Cardiología.
† Especialidades Médicas Villa Bosch.
*Dirección postal*: Antonio J. Pasca. El Payador 5160. 1682 Villa Bosch. Provincia de Buenos Aires. Argentina.
e-mail: jpasca@intramed.net.ar

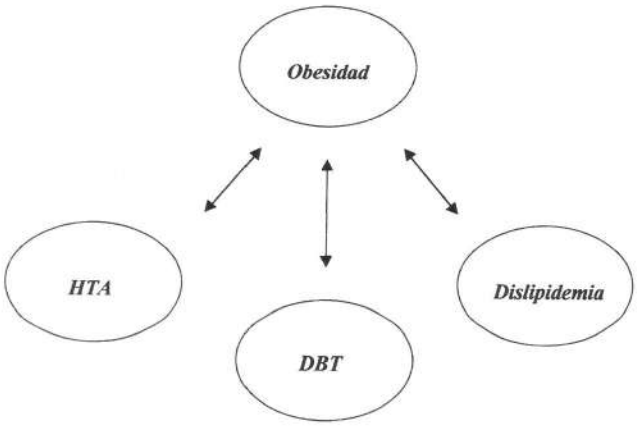



**Figura 1.** Interacciones de la obesidad con la hipertensión arterial (HTA, la diabetes sacarina (DBT) y la dislipidemia.

dificaciones en el hábito alimentario, causas metabólicas, neuroendocrinas, medicamentosas, ambientales, socioeconómicas y psíquicas, etc.) que conllevan a esta entidad nosológica nutricional a convertirse en un severo acoso para la salud de los individuos contemporáneos.

Habitualmente existe entre los géneros una disparidad en la disposición de la grasa corporal[11]. En el sexo femenino tiende a depositarse debajo de la cintura, adoptando el tipo ginoide (forma de pera); por el contrario, en el hombre adquiere la particularidad androide (forma de manzana), es decir que el depósito graso se localiza en la cavidad abdominal (O central).

Ante la carencia de técnicas sencillas, confiables y accesibles para medir la adiposidad en ambos sexos, en la actualidad se utiliza generalmente la fórmula de Quetelet, más comúnmente denominado índice de masa corporal (IMC), cuyo cálculo es igual a peso/talla$^2$. Según este dato, todas las personas, independientemente de la edad, que presenten un valor entre 25 y 30 tienen exceso de peso corporal o sobrepeso, y las que superan los 30 son obesos (Tabla 1). Los valores ideales de este índice son 21,5 para el sexo femenino y 23 para el masculino. La grasa corporal total no debe exceder el 30% en el primero y el 15% en el segundo.

También hay que considerar el incremento del tejido graso localizado, medido usualmente por el perímetro de cintura que tiene mayor sensibilidad que el IMC para estratificar el riesgo cardiovascular y metabólico.[12] Todo valor superior a 80 cm en las mujeres y a 94 cm en los hombres, es considerado anormal, siendo el riesgo esencialmente elevado cuando sobrepasa los 88 cm en la mujer y 102 en el hombre, aunque es de destacar que la tomografía computada es el método patrón para medir la grasa visceral.

Tabla 1
CLASIFICACION DEL INDICE DE MASA CORPORAL

| | |
|---|---|
| < 18,5 | Bajo peso |
| Entre 18,6 y 24,9 | Normal |
| Entre 25 y 29,9 | Sobrepeso |
| > 30 | Obesidad |

La distribución del tejido adiposo tiene repercusión clínica significativa, dado que a igual IMC el que presenta O central tiene un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, sin olvidar patologías como los ataques cerebrales, el cáncer y la diabetes, entre otras.

De todo lo expuesto hasta el momento queda claro que la O es un elemento nocivo para el organismo, especialmente para el corazón, y favorece la expresión de diversos tipos de afecciones cardíacas; pero todavía no se conocen totalmente los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se produce esta reacción adversa.

Las acciones deletéreas de la O sobre el miocardio y su funcionalidad se expresan en forma directa o indirecta, y ambas serán descriptas a continuación.

La HTA es uno de los grandes FR ateroescleróticos y las personas afectadas tienen entre dos y tres veces más posibilidades de padecer enfermedad coronaria (EC) asociada y siete veces más posibilidades de padecer accidentes cerebrovasculares. La O es, sin duda, uno de los FR que contribuye a la aparición y desarrollo de la HTA, siendo de mayor riesgo entre los individuos más jóvenes (20 a 45 años).[13-14]

En el Estudio de Framingham las cifras tensionales se incrementaron en forma directamente proporcional al aumento del IMC. Asimismo, en la génesis de la HTA en los obesos estaría en juego un disbalance en la secreción de leptina (sustancia elaborada por los adipocitos). Mediante sus acciones adrenérgica y renales[15,16], junto con otras múltiples sustancias intervinientes, combinadas con las variadas alteraciones genéticas, forman una maraña que da origen a este importante problema de salud pública.

Obviamente la genética interfiere en el ensamble entre la O y la HTA y también los factores ambientales influyen en este entorno, en el cual diversos mecanismos fisiopatológicos confluyen en el desarrollo de cambios morfológicos adaptativos que dan lugar a la hipertrofia ventricular y que *a posteriori* se emparentan con la miocardiopatía dilatada o restrictiva y con el síndrome clínico de insuficiencia cardíaca.

La DBT también es otro FR que se asocia con la

EC, siendo la O un factor de predicción de aquella. Múltiples estudios[17,18] han señalado que un aumento del IMC se correlaciona con un mayor riesgo de DBT, independientemente de los antecedentes heredofamiliares.

Particularmente la DBT tipo II se relaciona íntimamente con el acúmulo de adipocitos en las vísceras abdominales.

Son conocidas las consecuencias perjudiciales de la DBT sobre el miocardio, aunque las vías por las cuales se ejecutan no han sido esclarecidas; pero la miocardiopatía metabólica diabética[19,20] es una realidad e involucra a un gran número de pacientes, parte de los cuales desarrollarán una miocardiopatía dilatada en el transcurso de su enfermedad.

La DLP y la O están asociadas entre sí y ambas con la EC. Hay una estrecha relación entre el incremento del peso corporal y el aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos, así como con el descenso del colesterol HDL.

Al igual que en la HTA, las personas más jóvenes tienen un riesgo más elevado, acelerando la aparición de las diversas manifestaciones de la cardiopatía isquémica en edades más tempranas de la vida.

La isquemia es un estímulo permanente que altera y disminuye la contractilidad miocárdica, cuya extensión ocasiona, con frecuencia, la dilatación de las cavidades izquierdas, con distintos grados de disfunción miocárdica.[19]

Indirectamente, además, la O afecta por otras sendas al corazón, ya que también se relaciona con el síndrome plurimetabólico (insulinorresistencia, hiperinsulinismo, O central, intolerancia glúcida, DLP, HTA, baja actividad fibrinolítica y disfunción endotelial), produciendo, en los diversos tejidos de la economía, severas anomalías metabólicas que favorecen el desarrollo de la EC.

En el enfermo obeso la función endotelial se halla alterada[15], lo cual se traduce en una respuesta vasodilatadora endotelial disminuida. Si a ello se le suman las diversas uniones con la HTA, DLP, DBT y otras comorbilidades cardiovasculares, es lógico suponer que la disfunción de la más influyente glándula endocrina del organismo, el endotelio vascular, está severamente comprometida en esta situación.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema simpático se encuentran exaltados en la O, con lo que ello representa a nivel del aparato cardiovascular, particularmente en el miocardio, contribuyendo a facilitar la génesis de las miocardiopatías.

Aparentemente también existiría un estado procoagulante en los pacientes obesos, como parte integrante del síndrome plurimetabólico. Los valores del activador inhibidor 1 del plasminógeno (PAI-1) en plasma[21], factor VII, IX, X y fibrinógeno se encuentran incrementados en los enfermos insulino resistentes con coexistencia de O central, aumentando el riesgo cardiovascular.

En la O, tanto en el miocardio como en el músculo esquelético, habría una disponibilidad de ácidos grasos mayor que condiciona una merma en la oxidación de la glucosa y una menor disposición de la misma, llevando a un incremento en la elaboración de lipoproteínas de muy baja densidad que son aterogénicas.

Incluso en la O se evidencia un aumento marcado en los niveles de citoquinas, endotelina 1 y proteína C reactiva, elementos con propiedades negativas conocidas sobre la célula miocárdica.

Los mecanismos descriptos hasta aquí conjuran de manera indirecta contra el miocardio, ayudando a la presentación de distintas clases de miocardiopatías específicas[19], con expresiones clínicas diferentes; pero también la O actuaría nocivamente de modo directo sobre el miocito por sí sola (Figura 2) ya que para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo obeso el corazón debe recurrir a un aumento del volumen minuto, el cual se realiza a expensas del volumen sistólico, lo que condiciona el desarrollo de una hipertrofia ventricular izquierda excéntrica y un estado de disfunción diastólica[22]. Pero en ocasiones se produce también una disfunción sistólica[23] como resultado de una dilatación de las cavidades izquierdas, que desemboca en la miocardiopatía dilatada[24], pudiendo conducir a la temida insuficiencia cardíaca e incluso, aunque infrecuentemente, al trasplante cardíaco[25].

Aparentemente, el IMC se correlaciona positivamente con las presiones del corazón derecho, el volumen minuto, la resistencia vascular pulmonar y la presión sistólica del VD. La elevación de la presión en las cavidades derechas se observa fundamentalmente en aquellas personas con un IMC ≥ de 35.[26]

La O altera el correcto funcionamiento del aparato respiratorio en todos sus sectores, desde las vías

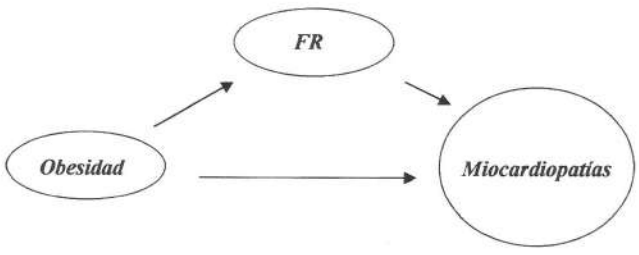



**Figura 2.** Interacción directa e indirecta de la obesidad con las miocardiopatías. FR: factores de riesgo.

aéreas superiores hasta el alvéolo, dificultando la dinámica respiratoria, circunstancia propicia para la instalación de la apnea del sueño y el síndrome de hipoventilación pulmonar por O.

La muerte súbita también puede producirse en enfermos obesos portadores de miocardiopatía dilatada en un alto índice, y su mecanismo fisiopatológico todavía no se halla completamente dilucidado[27], aunque la hipertrofia ventricular y los trastornos eléctricos serían ítems prioritarios en su desarrollo.

El miocardio de un obeso aumenta su consumo de oxígeno y ello lo realiza debido al acrecentamiento del volumen de la célula miocárdica y las alteraciones en el tejido intersticial circundante.

Como respuesta fisiopatológica al aumento del volumen minuto se produce un descenso de la resistencia periférica para mantener la tensión arterial dentro de la normalidad. Pero si esta adaptación no ocurre, inexorablemente ocurrirá un ascenso de esta variable hemodinámica, ocasionando una sobrecarga de tensión al ventrículo izquierdo, que impulsa a la aparición de una hipertrofia concéntrica.

La O es considerada en el presente como un FR independiente de enfermedad cardiovascular[7] y es un severo estado patológico en los general, y en especial para la célula miocárdica, que favorece el despliegue de múltiples tipos de miocardiopatías; por ello, el paciente obeso no constituye un simple problema estético sino un verdadero enjambre de enfermedades, sin contar la pesada carga psicológica que ejerce la presión social sobre esta franja de la comunidad.

Es de suma importancia terapéutica la reducción del peso corporal optimizando los recursos alimenticios (dietoterapia) basados en las leyes de la alimentación y adecuación; el desarrollo de un programa continuado y coordinado de ejercicios físicos, logrando de esta forma una mejor performance del organismo. Obviamente esto no es una tarea sencilla, y los médicos son conscientes de las enormes dificultades observadas en el tratamiento del paciente obeso, siendo un desafío la implementación de medidas higiénico-dietéticas. Además, es vital el entendimiento de que la O es un cuadro heterogéneo, no sólo en las causas que la provocan sino también en las alteraciones metabólicas coexistentes.

Las estrategias terapéuticas del sobrepeso y la O necesitan un abordaje peculiar y persistente en el tiempo, dada la cronicidad de esta morbilidad, y los médicos debemos considerar que este prototipo de pacientes requiere de un respaldo especial, guiándolos con el objetivo de lograr el éxito deseado mediante el refuerzo permanente del compromiso de los enfermos.

Está demostrado que reducciones del peso corporal de tan sólo el 5% al 10%[28, 29], tanto en hombres como en mujeres, logran descender significativamente los valores de la tensión arterial, siendo los resultados tan efectivos como el empleo de drogas antihipertensivas, las cuales adosan en su empleo la sombra de los efectos adversos. Aproximadamente cada 5 kg de descenso de peso existe una merma de 3 a 4 mmHg en la tensión arterial sistólica. Paralelamente se puede observar una mejoría en los niveles del colesterol total, del HDL y de los triglicéridos, con mejor aceptación de la glucosa por parte de las células; de ahí que el descenso de peso sea considerado importantísimo en el seguimiento de los pacientes diabéticos, dado que estas medidas tienden a normalizar los variados trastornos metabólicos en el tejido muscular, adiposo, hepático y, sobre todo, en la disfunción endotelial, tan usual en la O.

Hay que destacar que en prevención secundaria también se evidenció una veraz baja en la morbimortalidad cardiovascular con el descenso del peso corporal[30] (Figuras 3 y 4).

El ingreso de grasa a través de la alimentación es un trascendental factor causal de O, pudiendo favorecer el desarrollo de alteraciones metabólicas. La OMS y el ATP III[31] recomiendan en la actualidad que el aporte diario de grasa no supere el 30% de la ingesta total como medida higiénico-dietética fundamental.

Sin embargo, en algunas oportunidades se debe recurrir a determinados acompañamientos farmacológicos, siendo muchos de ellos efectivos, pero sin dejar de inquietar el terreno de los efectos adversos.

La FDA solamente ha aprobado, hasta el momento, al *orlistat* y a la *sibutramina* como drogas para el tratamiento a largo plazo de la O, dado que otorgan un descenso de peso beneficioso para la salud, en el rango del 5% al 10%.

El orlistat[32-38] es un enérgico inhibidor específico y de larga acción de las lipasas gástrica y pancreática; produce una merma en la absorción de la grasa ingerida dietaria de alrededor del 30%, con el consiguiente déficit calórico que conduce a una baja significativa en la curva del peso corporal de los pacientes obesos, no presentando actividad ni absorción sistémica. Su accionar terapéutico se lleva a cabo en el interior de la cámara gástrica y en el lumen de intestino delgado, a través de la configuración de un enlace covalente en el sitio activo de la serina de las lipasas gástrica y pancreática, y es eliminada en casi su totalidad por las excretas, de forma inalterada.

En los ensayos clínicos que emplearon el orlistat

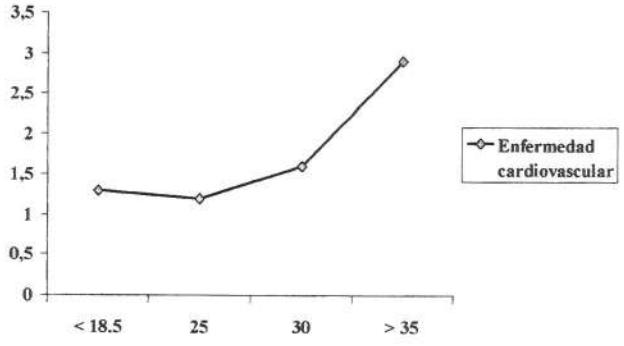



**Figura 3.** Indice de masa corporal (IMC) y mortalidad en el sexo masculino con enfermedad cardiovascular. (Adultos en EEUU.)

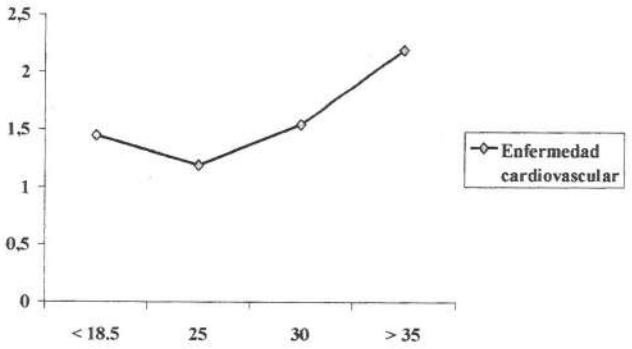



**Figura 4.** Indice de masa corporal (IMC) y mortalidad en el sexo femenino con enfermedad cardiovascular. (Adultos en EEUU.)

conjuntamente con una dieta hipocalórica no sólo se observó una reducción del peso corporal del 10,2% promedio, sino también un descenso significativo de los niveles de colesterol total, LDL, triglicéridos, glucemia en ayunas, frecuencia cardíaca y tensión arterial, mejorando de este modo los FR cardiovasculares y los múltiples trastornos metabólicos emparentados con la O, en especial los portadores de DBT, O abdominal e hipertrigliceridemia.

En cuanto a las interacciones, el orlistat aumenta la biodisponibilidad de la pravastatina, incrementando su accionar farmacológico, e interfiere en la absorción del ciclosporin, el betacaroteno y las vitaminas E y D.

Los efectos adversos del orlistat se vinculan con la farmacodinamia en el aparato digestivo debido al incremento de la excreción fecal de las grasas, pudiéndose expresar clínicamente con flatulencia, expulsión de pequeñas manchas oleosas, evacuaciones intestinales más frecuentes, heces oleosas e incontinencia fecal. La dieta con bajo contenido de grasas reduce los trastornos digestivos, condicionando al paciente la ingesta de las mismas.

La sibutramina[39-41], en cambio, es un inhibidor de la recaptación de norepinefrina, serotonina y dopamina, con efectos simpaticomiméticos leves; produce pérdida de peso al reducir la ingesta alimentaria, mejorando la saciedad posterior a la ingestión. Se absorbe velozmente por vía oral y se transforma en sus dos metabolitos activos: M1 y M3. La disminución del peso corporal va asociada con una mejoría de los niveles de colesterol y triglicéridos. En algunos pacientes puede observarse un leve incremento de los valores de la tensión arterial por lo cual se recomienda el monitoreo de esta variable durante el tratamiento con este fármaco.

Está contraindicada su utilización en pacientes que reciben inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), portadores de anorexia nerviosa o en aquellos enfermos que ingieren otras drogas supresoras del apetito cuyo mecanismo de acción sea central.

Los efectos adversos más comúnmente observados con la sibutramina fueron: cefalea, sequedad de boca, pérdida del apetito, constipación e insomnio. Existe una posible baja incidencia de enfermedad valvular cardíaca.

Una variedad significativa de drogas de hallan en período de investigación y desarrollo, y estarán disponibles en los próximos años para optimizar aún más el arsenal terapéutico para luchar contra este flagelo actual que es la obesidad.

Existen casos de O (especialmente la mórbida) en los cuales fracasan todas las medidas terapéuticas mencionadas; dado su alto índice de morbimortalidad puede plantearse el empleo de varios tipos de intervenciones quirúrgicas que deberán ser adecuadas a las características particulares de cada caso clínico en cuestión.

El objetivo principal de esta presentación es invitar al clínico y al cardiólogo a analizar el trascendente alcance de los diversos efectos deletéreos de la O sobre el miocito, los cuales son múltiples y variados, pudiendo finalizar en forma directa o indirecta en diversos tipos de miocardiopatías, con manifestaciones y comportamientos clínicos diversos. Es por ello que, frente a un paciente obeso, debe asumirse una actitud más agresiva en su abordaje clínico-terapéutico (no considerándolo un problema meramente estético), insistiendo en la anamnesis, recopilando la mayor cantidad de información sobre los FR e investigando exhaustivamente las múltiples interacciones existentes con la O, y actuando en consecuencia.

No se debe olvidar que el mejor tratamiento de la O es la prevención, que debe iniciarse desde la infancia, enseñando y corrigiendo los hábitos alimentarios. En este accionar deben mancomunarse los esfuerzos gubernamentales, la industria alimentaria, los docentes y los profesionales de la

salud, entre otros.

Los mecanismos fisiopatológicos que hemos descripto desembocarán en algún momento, si no media un plan terapéutico eficaz, en un compromiso severo de la célula miocárdica, que conducirá a alguna clase de miocardiopatía cuyas consecuencias serán nefastas para la salud futura de los pacientes.


## SUMMARY

*OBESITY AND CARDIOMYOPATHY*

*Obesity is considered an independent risk factor associated with several comorbidities including coronary heart disease and over the last years there has been an increasing prevalence in the general population.*

*Obesity is directly related to hypertension, diabetes, dyslipidemia and coronary heart disease.*

*The deleterious relation between obesity and myocardium may be direct or indirect and can lead to different forms of cardiomyopathy.*

*Increased left ventricular volume and stroke volume as well as left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction are commonly seen in these patients.*

*Infrequently a systolic dysfunction is present and that abnormalities may lead to dilated cardiomyopathy and clinical heart failure syndrome.*

*Although left ventricular compromise is the more frequent cardiac disorder in obesity, changes in the right heart also occurs. The pathophysiology of these alterations is related to obstructive sleep apnea and/or the obesity hypoventilation syndrome which generate pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy and finally dilatation and failure. Like in other situations right ventricular dysfunction can also occur as a result of left ventricular dysfunction.*

*Treatment of obesity should be based on its severity and on the presence of comorbidities such as hypertension, non insulin dependent diabetes, congestive heart failure, dyslipidemia and obstructive sleep apnea. It is very important to reduce weight by means of life style modifications, including diet and exercise program. In some cases pharmaceutical approaches should be considered and exceptionally gastrointestinal surgery is recommended.*

*The aim of the approaches is to consider the obesity not only like an esthetic problem in order to obtain a permanent change in life style and guarantee continued treatment.*



**Agradecimientos**

A todos los integrantes de la Sociedad de Cardiología del Oeste Bonaerense (SCOB).


## Bibliografía


1. Ministerio de Salud y Acción Social de la República Argentina. Programa Nacional de Estadísticas de Salud. 1998: 77.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383.
3. Guzmán LA, Cúneo CA: Fundamentos de las Recomendaciones FAC '99 en Prevención Cardiovascular. Rev Fed Arg Cardiol 1999; 28: 463.
4. Pasca AJ, Pereiro GG, Spairani SD y col: Implementación del programa de prevención secundaria Heart Care Network Argentina en el Oeste Bonaerense. Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 128.
5. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413.
6. Subcommittee 1999 WHO-International Society of Hypertension: Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151.
7. Jubert HB, Feinleib M, McMamara PM y col: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation 1983; 67: 968.
8. Borkan GA, Sparrow Wisnrewski y col: Body weight and coronary disease risk: patterns of risk factor change associated with long-term weight change. The normative ageing study. Am J Epidemiol 1986; 124: 410.
9. Stamier R, Stamler J, Riedlinger WF y col: Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. J Am Med Assoc 1978; 240: 1607.
10. Chan J, Rimm E, Colditz GA y col: Obesity, fat distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. Diabetes Care 1994; 17: 961.
11. Saavedra SS, Waitman J, Cuneo CA: Obesidad. Rev Fed Arg Cardiol 1999; 28: 529.
12. Han TS, van Leeer EM, Seidell JC y col: Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factor: prevalence study in a random sample. Br Med J 1995; 311: 1401.
13. Van Itallie TB: Health implications of overweight and obesity in the United States. Ann Intern Med 1985; 103: 983.
14. Lean MEJ, Han TS, Seidell JC: Impairment of health and quality of life in people with large waistline circumference. Lancet 1998; 351: 853.
15. Esper RJ, Vilariño JO, Cacharrón JL y col: Miocardiopatía de la obesidad. Capítulos de Cardiología (SAC) 2000; VI: 412.
16. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML y col: Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. N Engl J Med 1996; 334: 292.
17. Colditz GA, Willett WC, Rotnisthy A y col: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitys in women. Ann Intern Med 1995; 122: 481.
18. Kannel WB, Gordon T: Physiological and medical concomitants of obesity. The Framingham Study. *En*: Bray E (ed): Obesity in America. Bethesda, MD: US Department of Health, Education and Welfare, Public Health, Health Service, National Institutes of Health 1979; pp 125.
19. Richardson P, McKenna WJ, Bristow M y col: Report of the 1995 Word Health Organization International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation 1996; 93: 841.
20. Wynne J, Braunwald E: Miocardiopatías y miocarditis. *En*: Braunwald E (ed): Tratado de Cardiología (5ª ed). Philadelphia, 1999; pp 1534.
21. Juhan Vague I, Alessi MC, Vague P: Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels: a possible link between insulin resistance and atherothrombosis. Diabetologia 1991; 34: 457.
22. Aplert MA, Lambert CR, Terry BE y col: Influence of left ventricular mass on left ventricular diastolic filling in normotensive obesity. Am Heart J 1995; 130: 1068.

23. Eckel RH: Obesity and heart disease. Circulation 1997; 96: 3248.
24. Coughlin SS, Rice JC: Obesity and idiopathic dilated cardiomyopathy. Epidemiology 1996; 7: 629.
25. Kaplimsky E, Perandones C, Galiana MG y col: Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome and dilated cardiomyopathy: a previously unreported association. Can J Cardiol 2001; 17: 80.
26. Kasper EK, Hruban RH, Baughman KL: Cardiomyopathy of obesity: a clinicopathologic evaluation of 43 obese patients with heart failure. Am J Cardiol 1992; 70: 921.
27. Duflou J, Virmani R, Rabin I y col: Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity. Am Heart J 1995: 130: 306.
28. Whelton PK y col: Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled Trial of Non-pharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). JAMA 1998; 279: 839.
29. McCarron D, Reudder M: Body weight and blood pressure regulation. Am J Clin Nutr 1996; 63 (Suppl): S423.
30. Singh R, Rastogi SS, Vemi R y col: Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow-up. Br Med J 1992; 304: 1015.
31. Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486.
32. Guerciolini R: Mode of action of orlistat. Int J Obesity 1997; 21 (Suppl 3): S12.
33. Van Gall LF, Broom H, Enzi G y col: Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 125.
34. Sjöström L, Rissamen A, Andersen T y col: Randomised, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lancet 1998; 352: 167.
35. Davidson MH, Hauptman J, Di Girolamo M y col: Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. JAMA 1999; 281: 235.
36. Carrière F, Renou C, Ransac S y col: Inhibition of gastrointestinal lipolysis by Orlistat during digestion of test meals in healthy volunteers. Am L Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; 281: 16.
37. Nagele H, Petersen B, Bonacker U y col: Effect of orlistat on blood cyclosporin concentration in an obese heart transplant patient. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 667.
38. Guerciolini R, Radu-Radulescu L, Boldrin M y col: Comparative evaluation of fecal fat excretion induced by orlistat and chitosan. Obes Res 2001; 9: 364.
39. Johnson F, Velagapudi R, Moult J y col: An evaluation of long-term pharmacokinetic data following daily doses of 20 mg sibutramine (MERIDA) and an ACE inhibitor in hypertensive obese patient (Abstract). J Clin Pharmacol 1998; 21 (Suppl): S22.
40. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG y col: Effects of sibutramine plus orlistat in obese women following 1 year or treatment by sibutramine alone: a placebo-controlled trial. Obes Res 2000; 8: 431.
41. Apfelbaum MD, Vague P, Ziegler O y col: Long term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. Am J Med 1999; 106: 179.


*El hombre es el único animal que ríe y llora; porque es el único animal sorprendido por la diferencia entre lo que las cosas son y lo que podrían haber sido.*

*WILLIAM HAZLITT*

# Hospital de día: una metodología eficaz para el estudio de la hipertensión arterial

EDMUNDO I. CABRERA FISCHER*#, ALEJANDRA I. CHRISTEN*, CINTIA N. GALLI*, HUGO P. BAGLIVO*, RAMIRO A. SANCHEZ*

**La evaluación clínica de determinadas patologías exige, cada vez más, la utilización de numerosos estudios complementarios para lograr un correcto enfoque diagnóstico y pronóstico, lo cual obliga al paciente a destinar una parte significativa de su tiempo útil a realizar desplazamientos dentro y fuera de la institución hospitalaria. La implementación del Hospital de Día en la práctica cardiológica permite la realización de todos los estudios complementarios necesarios abreviando los períodos de espera, al mismo tiempo que se reducen costos, aumentando así la eficacia del trabajo médico con importantes ventajas para el profesional y su paciente. Este sistema se puede usar en diferentes patologías o en pacientes que padecen más de una de ellas. En este trabajo se describe una forma práctica de implementación del Hospital de Día para el estudio del paciente hipertenso.**

**Rev Fed Arg Cardiol 2002; 31: 46-53**

La palabra "hospital" deriva del latín *hospes*, que significa "huésped" y de *hospitalis*, que significa "calidad de acogida al huésped". Su significado abarca a aquel establecimiento de carácter público o privado en donde se curan enfermos. El mismo se encuentra organizado y dirigido por personal especializado, cuya función primordial es la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades. El hospital ha realizado, durante mucho tiempo, funciones de asilo, concibiéndoselo en un primer momento como lugar para el tratamiento de enfermedades orgánicas. Ya desde el siglo XV en España, y en el siglo XVII en la mayoría de los países, se dedicaba también al tratamiento de enfermos psiquiátricos[1].

En el siglo XIX se construyen, dentro de estos establecimientos, dependencias destinadas solamente al cuidado de pacientes con enfermedad mental. Para principios de la década del '30 se crea, en la ciudad de Moscú, el primer Centro Asistencial de Atención Psiquiátrica que, en la concepción actual, recibe el nombre de "Hospital de Día". Sin embargo, en 1947 fue Ewen Cameron quien introdujo por primera vez el término para una unidad creada en Montreal, Canadá. En 1948 Joshua Bierer implementó una unidad similar en Inglaterra, siendo las ideas de ambos las que adquirieron mayor difusión. A partir de estas concepciones, el desarrollo de estos centros fue notablemente rápido debido a la gran utilidad de este recurso de hospitalización parcial para la realización de un diagnóstico rápido y de un tratamiento de acuerdo con las distintas especialidades a las cuales se aplica: Psiquiatría, Oncología, Gerontología, Endocrinología, Nutrición, Nefrología, Reumatología, Rehabilitación y Fisiatría, entre otras.[2-5] Una de las virtudes del sistema fue el multipropósito en las actividades que comprendía, regresando el paciente a su casa por la noche para integrarse a la vida familiar y comprometiendo una mayor participación del entorno familiar en la recuperación de uno de sus miembros.[1,6]

Desde sus primeras aplicaciones, se constató que la utilización del Hospital de Día disminuía, en forma apreciable, la cantidad de admisiones de la internación total y que el costo económico era netamente inferior al suprimirse las horas más costosas de hospedaje y alimentación.[7-9] La hospitalización parcial que se propone provee de un cuidado más coordinado, intensivo y multidisciplinario para el paciente, con ventajas significativas no sólo

* Sección Hipertensión Arterial de la Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.
* Miembro de la Carrera de Investigador del CONICET.
*Dirección postal*: Edmundo Cabrera Fischer. Solís 453. 1078 Buenos Aires. Argentina.
e-mail: fischer@favaloro.edu.ar

en la evaluación, la rehabilitación o el resultado de la terapéutica farmacológica y de los cuidados de enfermería, sino también en el aspecto económico.[2,10,11] Se estima que los costos totales, independientemente de la especialidad en la cual sea aplicado, se reducen a la mitad o a un tercio del monto correspondiente al paciente hospitalizado las 24 horas del día.[1,5]

En España, el Hospital de Día ha tenido gran aceptación en lo referente al tratamiento paliativo en Oncología, para cumplir con fases de tratamientos específicos y con pequeños procedimientos invasivos, con fines diagnósticos y terapéuticos, disminuyendo la frecuencia de las hospitalizaciones y favoreciendo la disponibilidad de camas para aquellos pacientes que realmente las requieran.[5]

En el Reino Unido, el Hospital de Día ha sido implementado exitosamente para pacientes ancianos, ya que constituyen una población que requiere una evaluación integral debido a la coexistencia de múltiples patologías. Es utilizado para evaluación y diagnóstico de enfermedades, para rehabilitación, para la realización de procedimientos de cuidado de enfermería, para atención médica y para contención psicológica y social. Además, tiene como objetivo la prevención de hospitalizaciones y la optimización de la calidad de vida de los pacientes en sus respectivos domicilios durante el máximo tiempo posible.[10]

La atención en el Hospital de Día, como se observó en pacientes con accidentes cerebrovasculares, es no sólo una forma de prescripción de tratamiento sino también de reducción de las dificultades que habitualmente surgen, en particular, en este grupo, accediendo a casi todos los servicios que tendrían en una internación completa pero evitando la desconexión del paciente con su ámbito familiar y social.[12] El Hospital de Día es particularmente útil en el caso de pacientes con hipertensión arterial en cualquiera de sus formas, como entidad aislada o asociada.[13]

## Consideraciones metodológicas

El estudio del paciente hipertenso en el Hospital de Día tiene ventajas y limitaciones. Entre las primeras se encuentra la obtención de un rápido diagnóstico y posterior tratamiento mediante la disminución significativa en el tiempo requerido para completar los estudios solicitados por el médico. Esta metodología también permite disminuir los costos generados por los viajes hacia la institución cada vez que el paciente debe efectuar alguno de los estudios o tratamientos solicitados. Además, en pacientes añosos o discapacitados, reduce considerablemente las molestias por traslados al centro de diagnóstico o tratamiento. Desde el punto de vista del paciente económicamente activo, existe una conveniencia adicional que consiste en evitar la solicitud de permisos reiterados en su lugar de trabajo para la concurrencia a las diversas citas.

También existen ventajas para el sistema hospitalario pues se disminuye la cantidad de horas-hombre de trabajo destinadas al paciente. También disminuyen los costos de atención que debe afrontar la cobertura médica.

El médico tratante obtiene ventajas, debido a la rapidez en la conclusión del diagnóstico, que evita mantener al paciente privado de su medicación por un excesivo tiempo, hasta completar sus estudios si está siendo tratado, o hasta recibir un tratamiento adecuado. También se facilita el estado en que los estudios o tratamientos son efectuados; esto sucede bajo condiciones basales generales estables del paciente: períodos de ayuno, estado de hidratación, condiciones emocionales y ausencia de efectos medicamentosos residuales.

Las indicaciones del Hospital de Día son: a) pacientes que deben ser sometidos a numerosos estudios complementarios; b) pacientes que requieren cuidados postestudio; c) pacientes que no requieren largos períodos de postoperatorio o posterior a estudios invasivos; d) pacientes que necesitan de un control más intenso que el que se puede brindar en la forma ambulatoria habitual; e) pacientes que deben ser evaluados por un equipo multidisciplinario; f) pacientes que, como parte de su tratamiento, necesiten de la participación de la familia.

Los pacientes a quienes se destina al Hospital de Día deben ser autosuficientes, es decir que no constituyan un riesgo para sí mismos o para terceros.

## Clínica del paciente hipertenso

La hipertensión arterial, lejos de ser una subespecialidad médica, es una entidad en la cual las complicaciones afectan al aparato circulatorio, al sistema nervioso, al sistema endocrino, en la cual existe sufrimiento renal, y esto se da en distintas etapas de la vida del paciente, por lo cual también puede pertenecer al campo de la Pediatría o de la Geriatría.

La identificación del tipo de hipertensión arterial en primaria o secundaria, según su origen, permite perfilar el tipo de estudios a realizar en el paciente hipertenso. No es el mismo caso en que se trata de distintos grados de hipertensión arterial primaria; en este caso se debe realizar la batería de estudios completa, ya se trate de un paciente con hipertensión limítrofe o que tenga el mayor grado de afectación; ello es en vista de los daños estructurales observados en formas antiguamente consideradas "benignas"[14].

Tanto el diagnóstico preciso como el seguimien-

to del paciente hipertenso necesitan una evaluación profunda e integral que garantice la evolución final de una patología, como es la hipertensión arterial, cuya característica principal es ser incurable. La actualización de los conocimientos médicos es fundamental, tanto en la caracterización del paciente que concurre a la consulta por primera vez como en el seguimiento.[15]

Un aspecto importante en la evaluación del paciente hipertenso es la consideración de aquellos factores de riesgo o enfermedades que predispongan la aparición de ateroesclerosis.[16]

**Estudios del paciente hipertenso en el Hospital de Día**

El estudio comienza con la admisión del paciente hipertenso, que incluye la recolección de sus datos filiatorios para luego asentarlos en la historia clínica. La misma se confecciona de acuerdo con un modelo específico que tiene en cuenta la totalidad de datos correspondientes a este tipo de enfermos.

Inmediatamente se da comienzo a la secuencia del total de estudios, que puede tener algunas diferencias de acuerdo con la sospecha clínica del médico a cargo, y debe finalizarse en una sola jornada. Los estudios que se realizan tienen una secuencia inteligente; así, la extracción de sangre en el paciente en ayunas se realiza al comienzo, y se continúa con el orden que se describe a continuación, de manera de brindar no sólo una adecuada atención sino también hacerlo lo más cómodo y en orden para el paciente que se somete a los mismos.

*Laboratorio bioquímico*

Con el paciente en ayunas y solicitándole que concurra con la recolección de orina de 24 horas, se procederá a la extracción de sangre para conocer las siguientes determinaciones: hemograma, urea, glucemia, creatinina, ácido úrico, ionograma, lipidograma completo, curva de tolerancia oral a la glucosa, sedimento urinario, *clearance* de creatinina y microalbuminuria de 24 horas.

Existen determinaciones que son específicas para las distintas causas de hipertensión arterial: insulinemia, fibrinógeno plasmático, hormonas tiroideas, apolipoproteínas A y B, ácido vainillínmandélico, aldosterona, catecolaminas, renina o angiotensina, que se solicitarán de acuerdo con la sospecha clínica de cada enfermo, ya que las mismas no se realizan en forma rutinaria en todos los establecimientos.[16]

*Electrocardiograma*

El registro de la actividad eléctrica del corazón en las derivaciones estándares permite el hallazgo de arritmias, alteraciones en la conducción, hipertrofia, pericarditis, lesiones isquémicas y/o secuelares o alteraciones electrolíticas, entre otras, que conforman información vital en el paciente hipertenso.[17]

*Radiografía de tórax*

La reproducción fotográfica de la imagen de órganos internos obtenida mediante los rayos X permite el diagnóstico de patologías que acompañan a la hipertensión arterial; tal es el caso del aumento de las cavidades cardíacas por dilatación o hipertrofia, de las dilataciones que afectan a la vasculatura pulmonar y el pedículo vascular, y la presencia de calcificaciones.[18]

*Fondo de ojo*

La observación de las membranas que revisten la superficie interior del globo ocular, a través de la iluminación de la pupila con el oftalmoscopio, permite tener una imagen directa, que habitualmente es parte del examen físico que se realiza al confeccionar la historia clínica. De esta manera se pueden observar alteraciones de origen vascular, metabólico o neurológico, como también lesiones de origen local. Este estudio tiene el privilegio de ser el único que permite observar directamente arterias *in vivo* en un examen de rutina.[16,19]

*Ergometría*

La información que da la prueba ergométrica graduada permite, en base al análisis de la tolerancia, carga máxima alcanzada, signos y síntomas presentados en lo referente a un estado basal y luego del esfuerzo y eventual consumo de oxígeno, una evaluación dinámica del estado del paciente hipertenso. De acuerdo con las características del paciente, la ergometría puede estar acompañada o no por un ventriculograma radioisotópico con $^{99}$tecnesio o de un estudio de perfusión miocárdica con $^{201}$talio o sestamibi con cámara SPECT.[20]

*Ecocardiograma*

La información ultrasónica permite evaluar la evolución del paciente hipertenso bajo tratamiento o librado a su evolución natural. La importancia de este estudio radica en su precisión para evaluar masa ventricular izquierda y la posibilidad del seguimiento luego de instaurada una terapéutica. Los sistemas actuales brindan la posibilidad de tres tipos de exploración ultrasónica y, en cada caso, proveen información específica.

El ecocardiograma de tiempo variable, o modo M, es muy sensible y específico en lo referente al diagnóstico de hipertrofias, dilataciones y calcificaciones.[21] El ecocardiograma de tiempo real, o bi-

dimensional (BD), permite estudiar al corazón en muchos planos anatómicos diferentes; la imagen resultante puede proyectarse en tiempo real en una pantalla y las mediciones permiten calcular volúmenes y fracción de eyección. El estudio ultrasónico con el principio Doppler es eficaz en el estudio de las complicaciones de la hipertensión arterial; tal es el caso del patrón de relajación ventricular prolongado debido a la hipertrofia ventricular, las insuficiencias valvulares secundarias a dilatación ventricular y las eventuales estenosis valvulares debido a calcificaciones.[22,23]

*Monitoreo ambulatorio de la presión arterial*

El monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) se realiza con un dispositivo que consta de un manguito inflable, tubuladuras de conexión y un monitor portátil. Se programa para funcionar en forma automática a intervalos variables entre 5 minutos y una hora y, a su vez, en los diferentes períodos durante las 24 horas, obteniéndose un muestreo de tomas en el día y en la noche. El principio en el cual operan es el oscilométrico[24]. El MAPA permite un registro de la tensión arterial a lo largo de 24 horas y un estudio de las determinaciones realizadas. También es posible realizar la evaluación del ritmo autonómico o circadiano de la presión arterial a través del perfil del registro de 24 horas[25].

Las indicaciones más frecuentes del MAPA son: diagnóstico de hipertensión arterial reciente, hipertensión arterial de guardapolvo blanco (*white coat*), hipertensión arterial oculta, hipertensión arterial limítrofe (*borderline*), hipertensión arterial resistente al tratamiento médico, evaluación de la terapéutica implementada, estudio de disautonomías, entre otras.[24,26]

*Ecografía renal*

El uso de ultrasonido permite evaluar con mayor exactitud el tamaño, el volumen y las características del tejido renal. Este estudio es altamente sensible a las colecciones líquidas y a la uronefrosis cuando el urograma excretor es negativo, detecta la presencia de quistes y entidades relacionadas y permite discernir tumores sólidos de necrosis o hemorragia. Puede ser útil en el caso de nefropatías crónicas, al evaluar los cambios de la ecogenicidad; en el caso de litiasis renal también presenta un alto porcentaje de positividad, como así también en el seguimiento del riñón trasplantado.[27]

*Radiorrenograma*

Evalúa la función de cada riñón por separado. Uno de los marcadores utilizados es el ácido dietilentriamino-pentaacético (DPTA) marcado con $^{99}Tc$, otro es el ortoiodohipurato $^{131}I$. La técnica consiste en inyectar la sustancia por vía endovenosa y se analiza el tránsito del isótopo por los riñones durante 30 minutos. El análisis se hace a través de imágenes, en las cuales se puede observar la concentración del isótopo y su excreción en pelvis y vía urinaria, a través de una curva obtenida con ayuda de una PC. La curva consta de tres fases: la primera es la vascular, que es muy rápida y dura segundos; la segunda fase es la parenquimatosa o del flujo plasmático, que es la expresión directa de la función del tejido renal; finalmente, la tercera fase, o de excreción, informa del estado funcional de la vía urinaria. La segunda fase es considerada normal si dura entre 3 y 6 minutos, y la tercera es considerada normal si desciende el marcador a niveles iniciales de la inyección o, por lo menos, a un 75% del valor máximo de la segunda fase. El análisis de los primeros 3 minutos permite evaluar la función de cada riñón por separado. Las curvas de DTPA pre y postmedicación, como puede ser un inhibidor de la enzima de conversión, evalúan las diferencias del filtrado glomerular entre ambos riñones, lo que hace posible la detección de una hipertensión renovascular[28].

*Estudio de variabilidad*

Hay un conjunto de sistemas integrados, centrales y periféricos, que se encargan de la modulación y regulación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, de manera de mantenerlas lo más constantes posible. Ambas tienen la característica de variar latido a latido, y es a esta variación a la que se conoce como variabilidad.

La variabilidad es influida por diferentes factores fisiológicos y de otro tipo, los cuales se denominan componentes oscilatorios. El estudio de variabilidad identifica a estos componentes y a sus interacciones sobre el control de la presión arterial.

Para que el estudio de variabilidad resultara práctico hubo que desarrollar una metodología no invasiva de obtención de la curva de presión arterial. En los años '60 el registro se realizaba mediante métodos invasivos intraarteriales; en la actualidad existe un método de registro pletismográfico continuo no invasivo.

La medición de la presión arterial a lo largo de varios ciclos cardíacos, entendiéndose como tal a la obtención de la curva completa, se logra mediante la técnica desarrollada por Penaz[29]. La misma está basada en el principio del volumen clampeado. Más precisamente, si se aplica una fuerza en un dedo, se colapsa una arteria digital (o dos), la presión en el interior de la misma será cero y no hay cambios de volumen, lo cual se sabe por fotopletismografía. Por el lado opuesto, las presiones en el manguito

varían mediante un servocontrol para poder mantener este estado de volumen constante y, como las mismas pueden ser fácilmente medidas, se obtienen así las señales. La curva de presión arterial obtenida a partir de un dedo de la mano es muy similar a la obtenida por medios invasivos[30] (Figura 1).

La variabilidad obtenida con este método está relacionada con la eficiencia del control barorreflejo de la presión arterial, la cual se sabe que está disminuida en los pacientes que sufren de hipertensión arterial. Los barorreflejos se estudian mediante la administración de sustancias presoras e hipotensoras, y se relaciona la variación de la presión media con la frecuencia cardíaca. Las variaciones de la presión arterial media y las variaciones de la frecuencia cardíaca se correlacionan y es precisamente la pendiente el índice de la sensibilidad barorrefleja[31].

Esta metodología permite evaluar los sistemas autonómicos, respiratorios y hormonales como así también la evaluación de la sensibilidad de barorreflejo sobre el control de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Todo ello permite evidenciar alteraciones, como en los pacientes hipertensos, que presentan una disminución de la sensibilidad del barorreflejo y un aumento en la variabilidad, lo cual se asocia con la presencia de alteraciones de daño de órgano blanco[32]. También esta tecnología fue utilizada para otras entidades cardiológicas que afectan a un gran número de pacientes; tal el caso de la insuficiencia cardíaca[31,33].

*Velocidad de la onda de pulso*

La sangre expulsada en cada latido por el ventrículo izquierdo genera ondas de presión y flujo que son transmitidas hacia todo el árbol arterial.[34] La propagación de las ondas de presión y de flujo a través de un vaso sanguíneo está gobernada por principios físicos. La velocidad con la que estas ondas se desplazan, o velocidad de la onda del pulso (VOP), y los cambios que sufren en sus formas y amplitudes están determinados por la viscosidad sanguínea, la elasticidad de los vasos, la distribución de las ramificaciones y la diferencia de longitudes y distensibilidades a lo largo del sistema.[35]

La determinación de la VOP se realiza a través de la toma de dos señales de presión de dos arterias (carótida y femoral) en un mismo trayecto; se mide el tiempo transcurrido entre los comienzos de estas señales de presión y la distancia que separa los dos sitios de medición.[36] (Figura 2)

Esta medición y otras semejantes permiten dilucidar el estado intrínseco de la pared arterial, ya que cambios estructurales como la ruptura de la lámina elástica, el depósito de colágeno y/o la calcinosis provocan rigidez en la misma. En patologías como la hipertensión arterial, se observa un aumento de la velocidad de la onda de pulso, lo cual se traduce en un desajuste en la interrelación entre el ventrículo izquierdo y la carga arterial.[37]

*"Compliance" arterial*

La *compliance* arterial se define como el cambio de volumen de un vaso sanguíneo por unidad de cambio de presión arterial, que permite conocer cuán distensible es una arteria y, por lo tanto, su capacidad de amortiguar la onda de pulso arterial. En los pacientes hipertensos, la *compliance* arterial se encuentra disminuida y es un parámetro que permite deducir que existen cambios estructurales de la pared arterial. Se calcula a través de una ecuación que tiene en cuenta los estudios anteriores:

$$Cm = (1334.Dm)/(2\rho.\ VOP^2)$$

donde Cm es la *compliance* media, VOP es la velocidad de la onda de pulso, ρ es la viscosidad de la sangre y Dm es el diámetro medio de la arteria.




**Figura 1.** Determinación no invasiva de la curva de presión instantánea a partir de una medición digital por intermedio del dispositivo Finapres®, y registro simultáneo de electrocardiograma. La escala de la izquierda corresponde a la curva de presión arterial (mmHg) y la escala de la derecha corresponde al registro de electrocardiograma (mV).

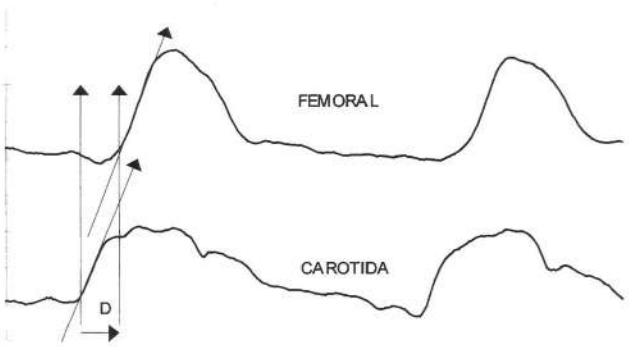



**Figura 2.** Determinación de la velocidad de la onda de pulso. Se mide la distancia (D) entre los pies de ondas de presión arterial obtenidas a nivel carotídeo y femoral.

Para la obtención en forma práctica de un valor de compliance, se realiza el registro de las señales de presión de arteria carótida y radial mediante un polígrafo que es controlado por un bioingeniero especializado. Los valores de presión son almacenados mediante un programa especialmente desarrollado para registrar 2.000 puntos de las señales de presión en 10 o 20 segundos. Luego sigue la determinación del diámetro arterial humeral del mismo lado en que se realizó la determinación de la onda del pulso, mediante un equipo ultrasónico de alta resolución y un transductor especial. La medición del desfasaje temporal entre ambas señales arteriales, con conocimiento de la distancia que media entre los lugares de obtención permite saber la velocidad de la onda del pulso. Con la ayuda de la fórmula de Bramwell y Hill modificada y la aplicación del diámetro arterial ultrasónico medido se puede conocer el valor de la *compliance* arterial.[38]

El posterior estudio de la *compliance* a iguales niveles de presión arterial permite conocer la *compliance* isobárica entre diferentes individuos, con lo cual con esta simple técnica se tendrían tres indicadores del estado funcional de la estructura parietal de las arterias.[39]

*Espesor íntima-media*

A través de imágenes ecográficas que se obtienen en modo BD de las arterias a investigar, con un transductor lineal de 7,5 MHz, se visualizan dos líneas paralelas en la pared posterior, correspondientes a las interfases lumen-íntima y media-adventicia. Al lograr esta imagen en paralelo, se congela la imagen al final de la diástole (onda R del ECG) y se la transfiere a una PC donde se almacena y posteriormente se analiza, de acuerdo a la densidad de niveles de gris y a algoritmos específicos de reconocimiento tisular, obteniéndose promedios de valores de espesor y diámetro[40]. Este estudio permite visualizar modificaciones en el espesor de la pared en forma precoz, como sucede en los pacientes hipertensos. En este grupo de pacientes, se puede reconocer un cambio difuso y homogéneo de la pared por el depósito de sustancias, como por ejemplo colágeno, resultando en un aumento del espesor íntima-media. Además, se puede identificar la presencia de placas y describir su cuantificación, características ecográficas, morfología y localización, permitiéndonos su seguimiento a lo largo del tiempo. (Figura 3)

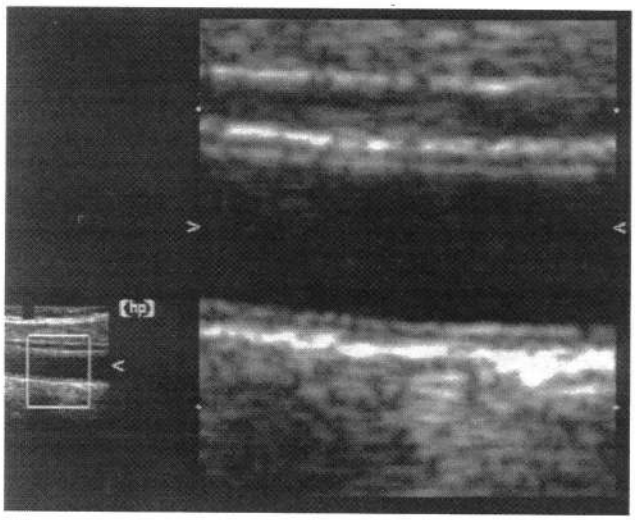



**Figura 3.** Imagen ecocardiográfica ampliada de una adquisición a nivel arterial carotídeo primitivo. Obsérvese la visualización del espesor íntima-media a nivel de las paredes anterior y posterior de este segmento arterial.

## Comentarios

El sistema de Hospital de Día recibe este nombre porque el paciente permanece dentro de la Institución en horario diurno, cumpliendo indicaciones médicas, ocupando la capacidad ociosa del lugar (camas, habitaciones) sin recibir cuidados de enfermería, salvo la administración de medicación, y realizando el 100% de los estudios o procedimientos requeridos. El fundamento del Hospital de Día es el equipo multidisciplinario, actuando en forma coordinada e integrada en un único espacio, que cumple con las necesidades de la población hacia la que está destinado. Este recurso diagnóstico-terapéutico no tiene una forma única de implementación y admite modificaciones de acuerdo con las aplicaciones que se le desee dar, o al lugar de implementación.[3,10]

Si bien el Hospital de Día tendría, según lo expresado en el presente trabajo, suficientes ventajas como para lograr una amplia implementación; su escasa utilización se debe, para algunos autores, a la falta de difusión de esta modalidad de atención médica, falta de estandarización, definición ambigua, prejuicios clínicos, insuficiente experiencia o escaso entrenamiento por parte de los médicos y mayor seguridad brindada por la internación ante un posible juicio por mala praxis.[2] Sin embargo, el Hospital de Día debe considerarse como una posibilidad, tanto diagnóstica como terapéutica, vinculada a la enfermedad o riesgo de la misma, siempre conservando coherencia con las necesidades médicas del paciente.[3]

El conjunto de evaluaciones descriptas arriba es actualmente considerado como prioritario para el diagnóstico adecuado y el monitoreo de las distintas terapéuticas en el paciente hipertenso. Pero como ya se dijo, esto es un ejemplo, y distintas patologías pueden ser estudiadas siguiendo un listado de estudios acorde con la misma. Las evaluaciones invasivas y no invasivas que se realizan en el

paciente hipertenso aumentan su número día a día y el clínico se tiene que reducir a indicar aquellas que tienen probada importancia para el paciente con hipertensión arterial.[41]

La entrega de un informe global, que consta de los detalles de cada uno de los estudios realizados y una conclusión generalizadora acerca del paciente, es la culminación de la sumatoria ordenada de estudios que, de no ser realizados por medio del Hospital de Día, ocasionarían una pérdida de tiempo y dinero significativa.

Sería recomendable que este sistema de atención fuera más difundido; así, recientes reportes puntualizan la necesidad, no sólo de su utilización sino la importancia de tener personal entrenado para la implementación del Hospital de Día.[2]

## Conclusiones

Si al paciente se le diagnostica hipertensión arterial porque tiene un nivel tensional aumentado, se está subestimando la posibilidad de patologías subyacentes; sería como considerar un síndrome supuesto de hiperpresión ventricular izquierda a una estenosis aórtica. Es preciso evaluar al paciente con su compromiso orgánico, poniendo énfasis en el estado de las propiedades intrínsecas de la pared arterial y daño de órgano blanco.

La cantidad de estudios a realizar en un paciente hipertenso, el cual sin duda lo ha estado por un tiempo suficiente como para alterar estructuras de su aparato circulatorio y su organismo en general, hace necesaria la utilización de una cantidad integrada de análisis complementarios, que pueden llevarse a cabo mediante el uso del Hospital de Día, adaptado para esta entidad nosológica.


## SUMMARY

### *DAY HOSPITAL: AN EFFICIENT METHODOLOGY FOR THE EVALUATION OF HYPERTENSIVE PATIENT*

*Clinical evaluation of certain diseases requires, at present, the use of several complementary techniques to obtain a correct diagnosis and prognosis. Therefore, the patient is obliged to waste valuable time, most of which is spent wandering in and out the hospital.*

*The implementation of the Day Care Hospital in cardiological practice allows performing all the essential diagnosis methods, shortening the time in the waiting room, as well as reducing costs and increasing the efficiency of cardiological practice with important benefits for both doctors and patients.*

*The objective of this work is to describe the implementation of the Day Hospital for the evaluation of the hypertensive patient.*


## Bibliografía


1. Diccionario Enciclopédico de Educación Especial. Volumen III (1ª ed). Madrid, Editorial Diagonal/Santillana 1985; pp 1111-1113.
2. Parker S, Knoll JL III: Partial hospitalization: An update. Am J Psychiatry 1990; 147: 156-160.
3. Fahrer R: Abordaje terapéutico. *En*: Fahrer R: Manual de Psiquiatría. Buenos Aires, López Libreros Editores 1993; pp 232-234.
4. Young ME: Health problems and policies for older women: An emerging issue in developing countries. Human Resources Development and Operations Policy (HRO). HRO Working Papers. Number May 1994.
5. González Barón M: Oncología paliativa: niveles de paliación. Rev Oncol Clin 2000; 5.
6. Conrad KJ, Hughes SL, Hanrahan P y col: Classification of adult day care: a cluster analysis of services and activities. J Gerontol: Social Sciences 1993; 48: S112-S122.
7. Gudeman JE, Shore MF, Dickey B: Day hospitalization and an inn instead of inpatient care for psychiatric patients. N Engl J Med 1983; 308: 749-753.
8. Gudeman JE, Dickey BD, Evans A y col: Four-year assessment of a day hospital-inn program as an alternative to inpatient hospitalization. Am J Psychiatry 1985; 142: 1330-1333.
9. Forster A, Young J, Langhorne P, on behalf of the Day Hospital Group: Systematic review of day hospital care for the elderly. Br Med J 1999; 318: 837-841.
10. Meyer J, Bentley J: An evaluation of a day hospital service. A report for Forest Healthcare NHS Trust. London, City University, 2000, pp 1-105.
11. Marshall M, Crowther R, Almaraz-Serrano A y col: Systematic reviews of the effectiveness of day care for people with severe mental disorders: 1) Acute day hospital versus admission; 2) Vocational rehabilitation; 3) Day hospital versus outpatient care. Health Technol Assess 2001; 5 (Excutive Summary).
12. Young JB, Forster A: The Bradford community stroke trial: Results at six months. Br Med J 1992; 304: 1085-1089.
13. Cabrera Fischer EI, Bargo M, Christen AI y col: Hospital de Día: una forma práctica de implementación en cardiología para el estudio del paciente hipertenso. Rev Fed Arg Cardiol 1995; 24: 37-42.
14. Cabrera Fischer EI, Christen AI, Cors J: Análisis no invasivo del estado arterial en la hipertensión limítrofe. *En*: Armentano RL, Baglivo H, Cabrera Fischer EI y col: Hipertensión arterial limítrofe (borderline) ¿Es un estado prehipertensivo? Implicancias clínicas y pronósticas (1ª ed). Buenos Aires, Centro Editor de la Fundación Favaloro 1994; pp 51-86.
15. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2446.
16. Williams GH: Estudio del paciente con hipertensión. En: Fauci AR: Harrison: Principios de Medicina Interna (14ª ed). Madrid, McGraw-Hill/Interamericana 1998; pp 232-235.
17. Goldschlager N, Goldman M: Análisis e interpretación del electrocardiograma: criterios generales. *En*: Godschlager N, Goldman M (eds): Principios de Electrocardiografía Clínica. México DF. Ed. El Manual Moderno 1991; pp 350-362.
18. Zuffardi E: Radiología. *En*: Bertolasi C (ed): Cardiología 2000. Tomo 1 (1ª ed). Buenos Aires. Ed. Panamericana 1997; pp 281-298.
19. Roveda CE: Fondo de ojo. *En*: Roveda CE (ed): Manual de

Oftalmología. Buenos Aires. Ed. López Libreros 1998; pp 99-148.
20. Franz I-W: Assessment of blood pressure response during ergometric work in normotensive and hypertensive patients. Act Med Escand 1993; 670 (Suppl 1): 35-47.
21. Devereux RB: Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. Hypertension 1987; 9 (Suppl II): II19-II26.
22. Casale PN, Devereux RB, Milner M y col: Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. Ann Intern Med 1986; 105: 173-178.
23. Ciulla M, Paliotti R, Hess DB y col: Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. J Am Soc Echocardiogr 1997; 10: 657-664.
24. Ramos F: Medición ambulatoria no invasiva de la presión arterial. En: Ramos F (ed): El monitoreo ambulatorio de presión arterial y otras técnicas de medición de la presión arterial en clínica y en investigación. Buenos Aires. American Marketing & Communication 1999; pp 61-97.
25. Tcherdakoff P: Enregistrement ambulatoire de la pression artérielle. París. Ed. R. Dacosta 1986.
26. Cugini P, Danese D, Battisti P y col: Usefulness of twenty-four-hour blood pressure patterns and response to short-term sodium restriction in normotensive subjects in detecting a predisposition to systemic arterial hypertension. Am J Cardiol 1989; 64: 604-608.
27. Hricak H, White SS: Radiologic assessment of the kidney. *En*: Brenner BM ed): Brenner & Rector's The Kidney. Volume II (5ª ed). Philadelphia. WB Saunders Co. 1996; pp 1175-1199.
28. Spitalewitz S, Reiser IW: Renovascular hypertension: diagnosis and treatment. *En*: Oparil S, Weber MA (eds): Hypertension: a companion to Brenner and Rector's The Kidney (1st ed). Philadelphia, WB Saunders Co. 2000; pp 662-674.
29. Penaz J: Photoelectric measurement of blood pressure, volume, and flow in the finger. Digest of the 10th International Conference on Medical Engineering. Dresde, Germany 1973; p 104.
30. Parati G, Casadei R, Groppelli A y col: Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at reset and during laboratory testing. Hypertension 1989; 13: 647-655.
31. Saul JP: Heart rate variability during congestive heart failure: observations and implications. *En*: Di Rienzo M (ed): Blood pressure and heart rate variability. Amsterdam. IOS Press 1992; p 266-275.
32. Ramírez A, Risk M: Variabilidad y control baroreflejo de la presión arterial. *En*: Ramos F (ed): El monitoreo ambulatorio de presión arterial y otras técnicas de medición de la presión arterial en clínica y en investigación. Buenos Aires. American Marketing & Communication 1999; pp 153-165.
33. Kahn F, Risk MR: Cardiac variability and heart failure. *En*: Fischer EIC, Christen AI, Trainini JC (eds): Cardiovascular failure. Pathophysiological bases and management (1ª ed). Buenos Aires. Centro Editor de la Fundación Favaloro 2001; pp 167-185.
34. von Frey M: Die Bewegung des Blutes und der Lymphe. *En*: von Frey M (ed): Vorlesungen über Physiologie. Berlin. Verlag von Julius Springer 1911; pp 66-96.
35. Diego Espinosa J, Velikovsky G, Graf S y col: Evaluación de las alteraciones circulatorias de la hipertensión arterial mediante la determinación no invasiva de la impedancia arterial. Medicina (Buenos Aires) 1998; 58: 319-326.
36. Christen AI, Sánchez RA, Baglivo HP y col: Non-invasive assessment of systemic elastic behaviour in hypertensive patients: analysis of possible determinants. Med Prog Technol 1997; 21 (Suppl): 5-11.
37. Armentano RL, Caanave G, Barra JG: Propagación, reflexión e impedancia arterial (estado actual y perspectivas en la evaluación de las alteraciones circulatorias en pacientes hipertensos). *En*: Armentano RL, Baglivo H, Cabrera Fischer EI y col: Hipertensión arterial limítrofe (borderline). ¿Es un estado prehipertensivo? Implicancias clínicas y pronósticas (1ª ed). Buenos Aires. Centro Editor de la Fundación Favaloro 1994; pp 87-144.
38. Bramwell JC, Hill AV: The velocity of the pulse wave in man. Proc R Soc Lond (Biol) 1922; 93: 298.
39. Cabrera Fischer EI, Armentano RL: Evaluación clínica de las arteriopatías. *En*: Armentano RL, Cabrera Fischer EI (eds): Biomecánica arterial. Fundamentos para su abordaje en la clínica médica (1ª ed). Buenos Aires. Ed. Akadia 1994; pp 161-200.
40. Gariepy G, Massonneau M, Levenson J y col: Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. Hypertension 1993; 22: 111-118.
41. Jansen JRC, Schreuder JJ, Mulier JP y col: A comparison of cardiac output derived from the arterial pressure wave against thermodilution in cardiac surgery patients. Br J Anaesth 2001; 87: 212-222.

*Muy a menudo nos hace temblar un miedo sin razones, pero mucha mayor es la pena que nos puede llegar a producir una esperanza sin razones.*

*SCHILLER*

# Relevancia para la oftalmología de los ensayos clínicos cardiovasculares. Perspectivas en la prevención de la retinopatía diabética

GUSTAVO ALCALA

**Durante años la prevención de la retinopatía estuvo ocupada debatiendo si al mejorar el control de la glucemia se reducirían las consecuencias vasculares, incluyendo las retinianas. Quedaron relegados, por este motivo, otros abordajes útiles. En este trabajo intentamos enfocar desde otro ángulo esta complicación. La diabetes tipo 2 y la HTA se encuentran asociadas habitualmente. La hipertensión es también un factor de riesgo para retinopatía proliferativa. Un control agresivo de las cifras tensionales (< 130/80) reduce significativamente el riesgo de ceguera. El sistema renina-angiotensina (SRA) tisular tiene importantes funciones regulatorias, especialmente donde los péptidos circulantes no tienen acceso bajo circunstancias normales, por ejemplo, en la retina que está más allá de la barrera hemato-retiniana. El bloqueo por vía oral del SRA ocular podría ser un abordaje efectivo para el tratamiento médico de la retinopatía diabética. Evidencias promisorias de ensayos clínicos necesitan confirmación de un efecto protector que se suma al descenso de la presión arterial con los bloqueadores del SRA. Trabajando de manera interdisciplinaria y si los pacientes entienden que existe un tratamiento por vía oral para prevenir la retinopatía, se podría mejorar el escaso porcentaje de diabéticos que controlan regularmente su fondo de ojo y la poca adherencia a la medicación hipotensora.**

**Rev Fed Arg Cardiol 2002; 31: 54-60**

Durante años la prevención de la retinopatía, el abordaje más efectivo para preservar la visión, estuvo ocupada debatiendo si al mejorar el control de la glucemia se reducirían las consecuencias vasculares, incluyendo las retinianas. El Ensayo de Control de la Diabetes y sus Complicaciones[1] dio una respuesta contundente, y posteriormente estudios aleatorizados llevados a cabo en Japón y en el Reino Unido demostraron beneficios similares en pacientes con diabetes tipo 2.[2-4]

Para hacer más apasionante este tema, múltiples estudios de la década del '80 mostraron un inesperado y paradójico empeoramiento de la retinopatía durante los primeros años de seguimiento en pacientes con importantes reducciones de su glucemia. Sin embargo, entre los afectados con retinopatía no proliferativa leve a moderada, este empeoramiento inicial no se asoció habitualmente con pérdida visual y los beneficios a largo plazo del tratamiento intensivo compensaban el deterioro inicial.[5]

Estas novedades acapararon toda la atención y quedaron relegados otros abordajes útiles. Por eso intentaremos enfocar desde otro ángulo a este temido enemigo.

Las complicaciones microvasculares asociadas con la hiperglucemia se desarrollan en muchos años; puede tomar también muchos años lograr beneficios clínicamente significativos con la disminución de los niveles de glucemia mediante un riguroso tratamiento que no todos pueden seguir.

Un mejor control de la hiperglucemia disminuye pero no elimina el riesgo de retinopatía y otras complicaciones de la diabetes, por lo cual la búsqueda de métodos adicionales para evitar o tratar esta enfermedad continúan.

Servicio de Cardiología, Hospital Marcial Quiroga. San Juan. Argentina.

*Dirección postal*: Gustavo Alcalá. Juana Manso 2268 (Oeste). 5400 San Juan. Argentina.

e-mail: galcala.vwaisman@interredes.com.ar

## El presente

*Presión arterial: mientras más baja mejor*

El tratamiento de la hipertensión arterial se ha visto rejuvenecido por la demostración, en varios ensayos clínicos, de las ventajas del tratamiento agresivo con fármacos hipotensores[6].

Era un hecho preocupante que el riesgo aumentado de enfermedades relacionadas con la hipertensión no desaparecía con el tratamiento: aún en pacientes que lograban presiones diastólicas consideradas "apropiadas" (< 90 mmHg) el riesgo cardiovascular seguía siendo superior al de la población general[7,8]. Esta reversibilidad parcial motivó dos sugerencias principales para mejorar el beneficio que se obtenía con el tratamiento hipotensor.

Una fue disminuir las cifras sistólica y diastólica aún más, ya que en la población general la relación entre presión arterial y enfermedad arterial cerebral y coronaria continúa siendo significativa hasta 110/70 mmHg.

La segunda se refirió al agregado de aspirina en bajas dosis, administrada diariamente, en pacientes con cifras tensionales efectivamente controladas, para disminuir el componente plaquetario de los eventos vasculares.

La aspirina ya había sido estudiada en el marco de la retinopatía diabética en el Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética, en el cual todos los pacientes fueron asignados, al azar, a recibir 650 mg diarios o placebo, para evaluar si el efecto de la aspirina actuando sobre la microcirculación retiniana podría enlentecer el desarrollo de la retinopatía[9,10]. La aspirina no afectó la progresión de la retinopatía o el riesgo de pérdida de la visión, pero tampoco el riesgo de hemorragia vítrea en los pacientes con retinopatía proliferativa[11,12]. Por lo tanto, la presencia de retinopatía diabética no debería ser considerada una contraindicación para este tratamiento. Sí redujo, sin embargo, el riesgo de morbimortalidad cardiovascular en un 17%[13].

No sólo es posible, tolerable y seguro hacer descender las cifras por debajo de 140/90 mmHg sino que produce sustanciales disminuciones en la aparición de eventos vasculares. Un beneficio que no solamente está circunscripto a los pacientes jóvenes; en los mayores de 60 años (edad promedio de la mayoría de estos ensayos: 70 años) los resultados son similares[14,15], reduciendo, además, la incidencia de demencia[16].

Uno de los objetivos del Estudio HOT (*Hypertension Optimal Treatment*)[6] fue averiguar si había algún beneficio adicional con una reducción progresiva de la presión arterial diastólica de 90 mmHg a menos de 80 mmHg. Cuando se analizan los pacientes diabéticos incluidos se observa una reducción del 51% en los eventos cardiovasculares mayores en el grupo que intentaba lograr diastólicas < 80 mmHg comparado con el grupo < 90 mmHg, con lo cual se demostró la necesidad de reducir las cifras en los hipertensos diabéticos por debajo de 80 mmHg.

Es importante intentar reducir todos los eventos, pero mientras un infarto de miocardio no fatal es un problema, un accidente cerebrovascular no fatal o la pérdida de la visión son un desastre.

La diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial son condiciones que se encuentran asociadas habitualmente[17]. La prevalencia de hipertensión en diabéticos tipo 2 es mayor que la de la población general, especialmente entre los pacientes jóvenes. A los 45 años, el 40% de los diabéticos son hipertensos, proporción que aumenta hasta el 60% a la edad de 75 años. La hipertensión eleva aún más el alto riesgo cardiovascular de los diabéticos y es también un factor de riesgo para retinopatía[18-20].

Ya en 1989 el doctor Parving publicó los hallazgos en un pequeño grupo de pacientes, nueve hipertensos diabéticos tipo 1 con nefropatía. Se evaluó la función retiniana usando fotografías del fondo de ojo, angiografía con fluoresceína y fluorometría vítrea antes y después del tratamiento hipotensor, durante 7 meses, con captopril y diurético. El tratamiento redujo las cifras tensionales de 152/97 a 134/82 y la filtración de fluoresceína de la barrera hemato-retiniana de 2,4 a 1,4 x 10 a-7 cm/seg ($p < 0,01$). Este estudio sugirió que la elevación de la presión arterial sistémica contribuye a la permeabilidad anormal a la fluoresceína característica de la retinopatía diabética[21].

Para determinar si el control estricto de la presión arterial previene las complicaciones macro y microvasculares de los pacientes con diabetes tipo 2 se realizó un estudio aleatorizado, controlado, que comparaba el tratamiento que pretendía conseguir cifras < 150/85 mmHg con un control menos drástico: < 180/105 mmHg. Se llevó a cabo en una zona históricamente renuente a aconsejar tratamiento agresivo de la hipertensión arterial, 20 hospitales de Inglaterra, Escocia e Irlanda del Norte.[22] Ingresaron 1.148 pacientes diabéticos tipo 2, edad promedio 56 años, presión arterial promedio 160/94 mmHg; 758 fueron asignados a un control estricto y 390 a un control menos severo, realizándose un seguimiento de 8 años y medio. Entre los objetivos se evaluó la retinopatía mediante fotografía retiniana. La presión arterial se redujo significativamente en el grupo de control estricto (144/82 mmHg) comparada con la otra rama (154/87 mmHg) ($p < 0,0001$). Además de la reducción del 32% en las muertes relacionadas con diabetes y del 44% en accidentes cerebrovasculares, la enfermedad microvascular disminuyó el 37%, predominan-

TABLA 1
EXPECTATIVA DE VIDA Y PRESION ARTERIAL
(Varón de 35 años de edad)

| *Presión (mmHg)* | *Expectativa (años)* |
|---|---|
| 120/80 | 73,5 |
| 130/90 | 67,5 |
| 140/95 | 62,5 |
| 150/100 | 55 |

Mortality Experience According to Blood Pressure After Treatment: Blood Pressure Study. Chicaco: Society of Actuaries and Association of Life Insurance Medical Directors of America, 1979.

temente por la reducción de la necesidad de realizar fotocoagulación; de todas maneras, el riesgo disminuye significativamente aun si se excluye la fotocoagulación. Luego de 9 años de seguimiento, los pacientes con agresivo control de su tensión arterial tuvieron una disminución del 34% en el riesgo de presentar deterioro de retinopatía en dos estadios y 47% de deterioro de la agudeza visual de tres líneas en la cartilla del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS). La reducción en el deterioro de la agudeza visual sugiere que el control de la presión previene también el desarrollo de maculopatía diabética, que es la principal causa de deterioro visual en los diabéticos tipo 2.[23] En este Estudio Prospectivo del Reino Unido apareció maculopatía diabética en el 78% de los pacientes que requirieron fotocoagulación retiniana. Como la maculopatía diabética responde menos a la fotocoagulación retiniana con láser que la retinopatía proliferativa[24,25], reducir el riesgo de maculopatía bajando las cifras tensionales brindaría un beneficio clínico importante al reducir el riesgo de ceguera. Este fue el primer reporte que mostró que en diabéticos tipo 2 un estricto control de la presión arterial disminuye el riesgo de complicaciones oculares.

En la misma época en que estos estudios se publicaban se conoció en el Reino Unido un relevamiento de 24.431 pacientes con enfermedad coronaria demostrada, infarto de miocardio previo o angina de pecho; más de un 40% tenían su presión > 160/90. Este estudio, llevado a cabo entre marzo de 1997 y septiembre de 1998, incluyó también 2.500 diabéticos diagnosticados; el control era peor: 50% tenía cifras en sus controles clínicos > 160/90.[26]

Se podrían citar muchos trabajos que confirman que la realidad es igual en el resto de Europa y también en los Estados Unidos. No existen relevamientos representativos de todo nuestro país pero la situación, con el desigual acceso al sistema de salud y la persistencia del mito que indica que a los mayores de 60 años es preferible mantenerles cifras elevadas que son "necesarias para la perfusión del sistema nervioso central", probablemente es peor.

Estos conocimientos relativamente recientes son un área para la educación de médicos y pacientes. Los primeros debemos ser alentados a participar de manera activa en el estricto control de las cifras tensionales y explicar desde todas las especialidades a pacientes y familiares que se ha demostrado con certeza que mientras más baja sea la presión arterial, mejor (Tabla 1).

## El futuro

### *¿Bloqueo por vía oral del sistema renina-angiotensina ocular?*

Debido a que el angiotensinógeno, precursor de la angiotensina, se produce principalmente en el hígado, y las enzimas involucradas en su síntesis (renina y enzima convertidora de la angiotensina) se sintetizan predominantemente en el riñón y el endotelio, respectivamente, el sistema renina-angiotensina-aldosterona fue originalmente conceptualizado como un sistema endocrino. Estos factores se reúnen en la circulación para producir el péptido activo angiotensina II que interactúa con sus receptores en los órganos blanco: corazón, vasos sanguíneos, riñón, suprarrenales y cerebro. En estos órganos se genera el efecto fisiológico de la angiotensina II: vasoconstricción, retención de sodio y liberación de aldosterona, que son los responsables de su acción presora.

Sin embargo, en los últimos años se ha detectado la producción local de los componentes del sistema renina-angiotensina en muchos órganos, incluido el ojo[27]. Este sistema renina-angiotensina tisular es prácticamente independiente del sistema circulante y se le han atribuido importantes funciones regulatorias, especialmente en lugares donde los péptidos circulantes no tienen acceso bajo circunstancias normales, por ejemplo más allá de la barrera hematoencefálica.

Ahora es evidente que el sistema renina-angiotensina (SRA) es, a la vez, humoral y tisular paracrino disperso y que, en humanos, al menos la mitad de la renina proteica plasmática (como prorrenina) se libera de sitios extrarrenales[28]. La mayor parte (90%-99%) de la enzima convertidora de la angiotensina se encuentra en los tejidos; solamente entre el 1% y el 10% está en la circulación[29]. La regulación de ambos sistemas puede ser discordante: se ha sugerido que el SRA tisular puede ser activado en la insuficiencia cardíaca compensada al tiempo que la actividad del sistema circulante está relativamente normal[30].

La asociación del SRA activado con la enferme-

dad microvascular en la diabetes fue descripta en la década de los '80.[31] Los elevados niveles plasmáticos de una forma inactiva de renina, posteriormente identificada como prorrenina, indican una importante perturbación en el procesamiento tisular de la renina; esta prorrenina no es de origen renal[32]. Seguimiento longitudinales han demostrado que es un indicador muy sensible de complicaciones microvasculares[33,34]. Está claro que el SRA tisular está activado en la diabetes humana, al menos en los tejidos en los cuales el procesamiento tisular de la renina es incompleto.

Además, la angiotensina II, actuando junto con otros factores tisulares, se supone que es un importante agente patógeno vascular en la diabetes por sus efectos vasculares y promotor del crecimiento celular.

Todos los componentes que se requieren para la generación intraocular de angiotensina II, incluyendo angiotensinógeno[35], renina[36] y enzima convertidora de la angiotensina[37] han sido encontrados en la retina, y la concentración de angiotensina II en la retina es 10 veces mayor que la plasmática[38]. La detección de receptores para la angiotensina II agrega más respaldo a la posibilidad de la presencia de un SRA funcionante dentro de la retina[39-41].

La evidencia que sugiere que el SRA está involucrado en la neovascularización patológica incluye datos que describen aumentos en los niveles de prorrenina vítrea[27] con el comienzo de la retinopatía diabética proliferativa.

La localización anatómica de la renina en la retina es muy relevante para su rol putativo en la retinopatía: se localiza en las células de Müller. Las terminaciones pediculadas de estas células están estrechamente yuxtapuestas con la pared de los vasos retinianos y forman parte de las membranas epirretinianas en la retinopatía proliferativa[36].

Una de las vías finales comunes por las que la hiperglucemia, la hipoxia y la angiotensina II producen su efecto en esta patología es a través de factores angiogénicos. La retinopatía proliferativa es un proceso angiogénico y estudios recientes han implicado a una familia de potentes factores de crecimiento angiogénico, denominados factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE), en la fisiopatología de enfermedades retinianas, incluida la diabética proliferativa[42]. Para confirmar la plausibilidad biológica de esta hipótesis, el FCVE se encuentra en concentraciones más elevadas en pacientes con retinopatía proliferativa activa que en diabéticos sin neovascularización[43]. Hay también un aumento en la expresión de su receptor en presencia de diabetes[44,45] y la expresión de este receptor es estimulada por la angiotensina II[46].

La evidencia de la importancia funcional del FCVE está dada por su presencia y la de su receptor en las células de Müller, igual que la renina, en la capa nuclear externa y el epitelio pigmentario[44]. La inhibición de este factor por manipulación molecular o bloqueo con anticuerpos impide la neovascularización y el aumento de la permeabilidad vascular. Estos efectos también son atenuados por el losartan[47] que es un bloqueador del receptor de la angiotensina.

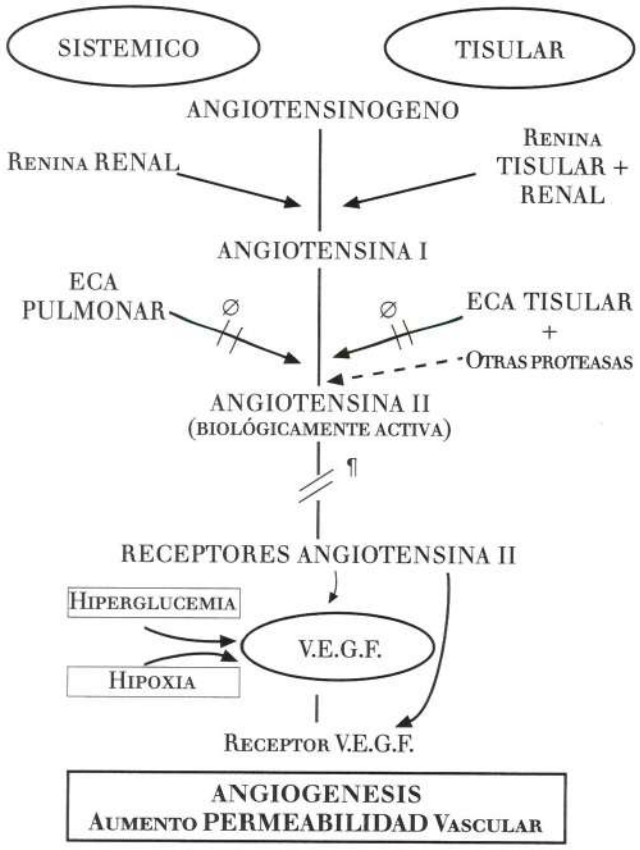
En conclusión, los hallazgos sugieren que la angiotensina II puede estimular la proliferación vascular y el aumento de la permeabilidad de la barrera hematorretiniana por vías indirectas y directas (Figura 1).

*Estudios clínicos*

En los últimos años se han llevado a cabo ensayos que brindan una base de evidencia para este nuevo tratamiento, sugiriendo un rol protector de la retina con la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina en pacientes normotensos. El primero en encontrar diferencias estadísticamente significativas fue el EUCLID[48]. Se había observado una tendencia favorable en varios estudios pequeños, pero no habían tenido suficiente poder estadístico[49,50]. Se reclutaron 530 pacientes diabéticos tipo 1 "normotensos" (< 155/90) para el criterio imperante en 1994[51]; a 409 se les tomaron fotografías retinianas de manera estandarizada[52] y se los siguió durante dos años en los cuales recibieron 10 mg de lisinopril o placebo. La dosis se aumentó a 20 mg si la presión arterial diastólica superaba los 75 mmHg a los 3 meses; la retinopatía era un objetivo secundario y la albuminuria era el principal. La retinopatía progresó al menos un nivel en 21 (13,2%) de los pacientes tratados con lisinopril y en 39 (24,4%) de los asignados a placebo; una reducción del 50%. También disminuyó la progresión dos o más grados, la incidencia de retinopatía en los que no la presentaban en el examen basal y la progresión a retinopatía proliferativa.

Se ha argumentado que la diferencia en la hemoglobina glucosilada entre los grupos, que persistió durante todo el estudio y era menor en los pacientes asignados a lisinopril (6,9% *versus* 7,3%), o los 3 mmHg de descenso en la presión promedio con el fármaco activo, podrían influir en el resultado. No obstante, cuando se ajustan de acuerdo con la TA y las diferencias en el control de la glucemia, no cambian de modo importante los resultados. En todo caso, sólo una parte del impacto puede explicarse por los pequeños cambios de la presión.

En el año 2000 se publicaron dos estudios más. Uno, con enalapril 10 mg por día controlado con placebo en 255 diabéticos normotensos tipo 2 incluidos en dos estudios con 5 y 6 años de duración[53], encontró retinopatía en el 7,1% de los tratados *versus* el 18,5% de quienes recibieron placebo;




∅ Inhibidores ECA
¶ Inhibidores receptor AT 1

**Figura 1.** Sistema renina angiotensina.

una reducción absoluta del 11,5% (IC 6-27%, p = 0,024). Otro inhibidor, el ramipril, fue evaluado junto con la vitamina E en un diseño factorial dos por dos, en 9.297 pacientes con alto riesgo cardiovascular, entre ellos 3.578 diabéticos[54]. La mortalidad total entre los diabéticos disminuyó un 24%, la tasa de infartos de miocardio un 22% y la de accidentes cerebrovasculares disminuyó un 33%. A menos pacientes tratados con ramipril que con placebo se les diagnosticó diabetes durante el transcurso del estudio (105 *vs* 154; riesgo relativo 0,68, p = 0,002) o complicaciones relacionadas con la diabetes (289 *vs* 344, RR 0,84, p = 0,03). Hubo una tendencia hacia la reducción de la necesidad de tratar con láser la retinopatía diabética, que no alcanzó significación estadística aunque el estudio no tenía suficiente poder como para mirar específicamente la evolución de la retinopatía diabética. Los datos son limitados pero se vuelven más interesantes si se los analiza en el contexto de los anteriormente citados. Se requerirán nuevos estudios para responder si los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina son un abordaje efectivo del tratamiento médico de la retinopatía diabética. La vitamina E no tuvo ningún efecto beneficioso.

No obstante, el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido[55] obliga a ser cautos en la interpretación de los datos, ya que la comparación entre al menos uno de los inhibidores de la enzima convertidora de vida media corta y menor selectividad tisular, captopril y atenolol sugiere, al no encontrar diferencias significativas, que es más importante disminuir la presión arterial con cualquier fármaco (en este caso un betabloqueante) que el posible efecto protector específico vascular retiniano para enlentecer la progresión de la retinopatía. Una proporción similar de pacientes en los 2 grupos mostró deterioro en dos grados de la retinopatía luego de nueve años, 31% en el grupo captopril y 37% con atenolol. Esta investigación no brinda evidencia de ningún efecto beneficioso específico o deletéreo con ninguno de los tratamientos usados.

## Conclusiones

El control agresivo de la presión arterial en hipertensos con diabetes logra una reducción clínicamente importante en el riesgo de progresión de la retinopatía y el deterioro de la agudeza visual.

Probablemente trabajando de manera interdisciplinaria, y si los pacientes saben que existe también un tratamiento por vía oral para prevenir la retinopatía, se pueda mejorar el escaso porcentaje de diabéticos que asisten para un fondo de ojo de modo regular y la poca adherencia a la medicación hipotensora.

La terapéutica con aspirina debe considerarse en el paciente diabético, no porque tenga efecto sobre la retinopatía sino por la marcada reducción del riesgo de graves eventos cardiovasculares.

Aunque los métodos de tratamiento han mejorado, la prevención sigue siendo la meta principal[56].

Los diabéticos que tienen altas concentraciones de lípidos séricos tienen también, por este motivo, aumento de su riesgo de retinopatía proliferativa y pérdida de la visión por edema macular y los exudados duros asociados.[57,58] Disminuir drásticamente la hiperlipidemia con medicación podría disminuir este peligro adicional.

El VEGF también está siendo bloqueado, a nivel experimental, con anticuerpos neutralizantes o inhibido por manipulación molecular, pero ¿y si funcionara una droga, disponible ya en el mercado, que muchos diabéticos reciben por otras indicaciones y con la que se tienen años de experiencia, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los inhibidores de los receptores de la angiotensina II? A diferencia del tratamiento de la presión arterial, que está claramente indicado, es necesario llevar a cabo más estudios para confir-

mar estos hallazgos antes de recomendar cambios en la práctica clínica.

## SUMMARY

*RELEVANCE TO OPHTALMOLOGY OF THE CARDIOVASCULAR CLINICAL TRIALS. PERSPECTIVE IN THE PREVENTION OF DIABETIC RETINOPATHY*

*The preventive management of diabetic retinopathy was focused for years in whether the strict glycemic control was effective or not in reducing the target organ damage, including the retina. This left behind any other useful approach to the problem. We try to get to this problem from a different angle.*

*Type II diabetes mellitus and hypertension are generally associated to each other. Hypertension is also an independent risk factor for diabetic retinopathy.*

*An agressive control of the blood pressure (< 130/80) significantly reduces the risk of blindness.*

*The tisular renine-angiotensine system (RAS) has important regulatory functions, especially where the circulating peptides have no access in normal conditions, such as the blood-retinal barrier.*

*The oral blockade of the ocular RAS may be an effective approach for the medical treatment of the diabetic retinopathy.*

*Some promising evidences from clinical trials need to be confirmed to determine if the RAS blocker add an independent protective effect to lowering the blood pressure alone.*

*Working together with the ophthalmologist to make the patient realize that there is a drug that can be taken to prevent diabetic retinopathy, we may make more diabetics have regular fundoscopic control, and adhere more enthusiastically to their antihypertensive medication.*

## Bibliografía

1. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.
2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Arali E: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Prac 1995; 28: 103-117.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-853.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-865.
5. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophtalmol 1998: 874-886.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S: Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results from Hypertension Optimal Treatment Trial. Lancet 1998; 351: 1755-1762.
7. Isles CG, Walker LM, Beevers GD y col: Mortality in patients of the Glasgow Pressure Clinic. J Hypertens 1986; 4: 141-156.
8. Lindholm L, Ejlertsson G, Schersten B: High risk of cerebro-cardiovascular morbidity in well treated male hypertensives: a retrospective study of 40-59 years old hypertensives in a Swedish primary care district. Acta Med Scand 1984; 216: 251-259.
9. Dobbie JG, Kwaan HC, Colwell JA y col: The role of platelets in pathogenesis of diabetic retinopathy. Trans Am Acad Ophtalmol Otolaryngol 1973; 77: OP43-OP47.
10. Carroll WW, Geeraets WJ: Diabetic retinopathy and salicylates. Ann Ophtalmol 1972; 4: 1019-1045.
11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy: ETDRS report N° 8. Ophtalmology 1991; 98 (Suppl): 757-765.
12. Chew EY, Klein ML, Murphy RP y col: Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy report N° 20. Arch Ophtalmol 1995; 113: 52-55.
13. ETDRS. The ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report N° 14. JAMA 1992; 268: 1292-1300.
14. Staessen JA, Fagard R, Thijs L: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350: 757-764.
15. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L: Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338: 1281-1285.
16. Forette F, Seux ML, Staessen JA: Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet 1998; 352: 1347-1351.
17. Hypertension in Diabetes Study. HDS 1: Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. J Hypertens 1993; 11: 309-317.
18. Klein BEK, Klein R, Moss SE: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophtalmol 1984; 102: 527-532.
19. Knowler WC, Bennet PH, Ballintine EJ: Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure: a sic year follow-up study in Pima Indians. N Engl J Med 1980; 302: 645-650.
20. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM y col: United Kingdom Prospective Diabetes Study 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin dependent diabetes mellitus and associated risk factors. Arch Ophtalmol 1998; 116: 297-303.
21. Parving H-H y col: Effect of antihypertensive treatment on blood-retinal barrier permeability to fluorescein in hypertensive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with background retinopathy. Diabetologia 1989; 32: 440-444.
22. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 1998; 317: 703-713.
23. Klein R, Moss SE, Klein BE y col: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XI. The incidence of macular edema. Ophtalmology 1989; 96: 1501-1510.
24. Davies EG, Petty RG, Kohner EM: Long term effectiveness

of photocoagulation for diabetic maculopathy. Eye 1989; 3: 764-767.
25. ETDRS. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report N° 4. Int Ophtalmol Clin1987; 27: 265-272.
26. Brady AJB, Pittard JB: Prevalence of coronary heart disease within a population of 901829 sampled in the United Kingdom, and level of secondary prevention of CHD among those identified. Eur Heart J 1999; (Abstr Suppl): 472.
27. Danser AHJ y col: Renin, prorenin and immunoreactive renin in vitreous fluid from eyes with and without diabetic retinopathy. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 160-167.
28. Campbell DJ y col: Characterization of angiotensin peptides in plasma of anephric man. J Hypertens 1991; 9: 265-274.
29. Dzau VJ, Re R: Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift? Circulation 1994; 89: 493.
30. Dzau VJ: Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. Arch Intern Med 1993; 153: 937.
31. Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM y col: Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. N Engl J Med 1985; 312: 1412-1417.
32. Franken AAM y col: High plasma prorenin in diabetes mellitus and its correlation with some complications. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 1008-1015.
33. Wilson DM, Luetscher JA: Plasma prorenin activity and complications in children with insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1990; 323: 1101-1106.
34. Allen TJ y col: Serum total renin is increased before microalbuminuria in diabetes. Kidney Int 1996; 50: 902-907.
35. Murata M, Nakagawa M, Takahashi S: Angiotensinogen mRNA is synthesized locally in rat ocular tissues. Ophtalmologica 1997; 211: 301-304.
36. Berka JL, Stubb AJ, Wang DZ y col: Renin-containing Muller cells or retina display endocrine features. Ophtalmmol Vis Sci 1995; 36: 1450-1458.
37. Wagner J, Danser AHJ, Derkx FHM y col: Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye. Evidence for an intraocular renin-angiotensin system. Br J Ophtalmol 1996; 80: 159-163.
38. Kohler K, Wheelerschilling T, Jurklies B y col: Angiotensin II in the rabbit retina. Visual Neurosci 1997; 14: 63-71.
39. Murata M, Nakagawa M, Takahashi S: Expression and localization of angiotensin II type 1 receptor mRNA in rat ocular tissues. Ophtalmologica 1997; 211: 384-384.
40. Sato T, Niwa M, Himeno A y col: Quantitative receptor autoradiographic analysis for angiotensin II-receptors in bovine retinal microvessels. Quantitation with radioluminography. Cell Mol Neurobiol 1993; 13: 233-245.
41. Ottlecz A, Bensaoula TM, Eichberg J y col: Angiotensin-converting enzyme activity in retinas of streptozotocin-induced and Zucker diabetic rats. The effect of angiotensin II on $Na^+$, $K^+$-ATPase activity. Invest Ophtalmol Visual Sci 1996; 37: 2157-2164.
42. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG y col: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med 1994; 331: 1480-1487.
43. Adamis AP, Miler JW, Bernal MT y col: Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophtalmol 1994; 118: 445-450.
44. Gilbert RE, Vranes D, Berka JL y col: Vascular endothelial growth factor and its receptors in control and diabetic rat eyes. Lab Invest 1998; 78: 1017-1027.
45. Hammes H-P, Lin J, Bretzel RG y col: Upregulation of vascular endothelial growth factor/endothelial growth factor receptor system in experimental background diabetic retinopathy of the rat. Diabetes 1998; 47: 401-406.
46. Otani A, Takgi H, Suzuma K y col: Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced angiogenic activity in retinal microcapillary endothelial cells. Circ Res 1998; 82: 619-628.
47. Williams B, Baker AQ, Galacher B y col: Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells. Hypertension 1995; 25: 913-917.
48. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM y col: Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. Lancet 1998; 351: 28-31.
49. Chase HP, Garg SK, Harris S y col: Angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for young normotensive diabetic subjects: a two year trial. Ann Ophtalmol 1993; 25: 284-289.
50. Jackson WE, Holmes DL, Garg SK y col: Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and diabetic retinopathy. Ann Ophtalmol 1992; 24: 99-103.
51. The EURODIAB IDDM Complications Study Group: Microvascular and acute complications in insulin dependent diabetes mellitus. Diabetologia 1994; 37: 278-285.
52. Aldington SJ, Kohne EM, Meuer S y col: The EURODIAB IDDM Complications Study Group. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetologia 1995; 38: 437-444.
53. Rachmani R, Lidar M, Levy Z y col: Effect of enalapril on the incidence of retinopathy in normotensive patients with type II diabetes. Eur J Inter Med 2000; 11: 48-50.
54. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. N Engl J Med 2000; 355: 253-259.
55. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. Br Med J 19948; 317: 713-720.
56. Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y y col: Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government: implications for health-care reform. Diabetes Care 1994; 17: 909-917.
57. Klein BEK, Moss SE, Klein R y col: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. Ophtalmology 1991; 98: 1261-1265.
58. Chew EY, Klein ML, Ferris FL III y col: Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report N° 22. Arch Ophtalmol 1996; 114: 1079-1084.

*El hombre es un sol, y los sentidos son sus planetas.* NOVALIS

# Importancia pronóstica de los cambios tempranos en el monitoreo continuo del segmento ST luego del infarto agudo de miocardio*

GERARDO ZAPATA, JORGE LOPEZ, ISABEL PERILLO, ANDRES ORLANDINI, ENRIQUE TUERO, ERNESTO PAOLASO, RAFAEL DIAZ

**El objetivo de este estudio fue detectar cambios tempranos del segmento ST por monitoreo continuo del segmento ST (MCST) en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y determinar el valor pronóstico de dichos cambios. Se realizó un análisis prospectivo del MCST en pacientes con IAM y elevación del segmento ST que ingresaron en forma consecutiva a la Unidad Coronaria durante 3 años. Se realizó electrocardiograma en 3 canales (DI, DII y V1) considerándose positivo el supra o infradesnivel > 1 mm luego de normalizado el mismo. Antes del alta se realizó un ecocardiograma para evaluar la fracción de eyección y un test de isquemia (TI). Se analizaron eventos combinados (EC) a 6 meses y 1 año: muerte, re-IAM, necesidad de revascularización. El MST fue positivo en 30/104 (28,8%), el TI fue positivo en el 20% y el 42,9% tenía una FE < 40%. EC a 1 año: MST (+) 63% *vs* MST (-) 16%; p < 0,00001; OR 8,9 IC 95% (3,4-23,4). TI (+) 60% y TI (-) 20%; p < 0,0001; OR 5,9 IC 95% (2,2-15,6). FE < 40% y > 40% 28%; p = 0,346; OR 1,9 IC 95% (0,6-6,1). El análisis de regresión logística demostró que el MCST tiene valor pronóstico independiente (p < 0,0001) y mayor al de las variables conocidas. En conclusión, el MCST realizado en Unidad Coronaria fue el más potente y significativo predictor de eventos coronarios luego de un IAM.**

**Rev Fed Arg Cardiol 2002; 31: 61-68**

Luego de un infarto agudo de miocardio (IAM) existe riesgo aumentado de presentar complicaciones tales como arritmias, insuficiencia cardíaca, angina inestable, reinfarto y muerte. Estas pueden presentarse más frecuentemente entre los primeros meses postinfarto y el año. Así como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se relaciona con eventos arrítmicos, insuficiencia cardíaca y muerte, los pacientes que presentan infradesnivel del segmento ST en un test de ejercicio son considerados un grupo de alto riesgo para presentar complicaciones isquémicas: angina, infarto no fatal o muerte.

La realización temprana del monitoreo Holter por 48 horas en el infarto agudo de miocardio resultó útil para identificar subgrupos de riesgo antes que el test de ejercicio.[1-16]

La detección de cambios en el segmento ST por monitoreo electrocardiográfico continuo realizado en la unidad de cuidados cardiológicos intensivos en las primeras horas del infarto puede tener un valor comparable al del Holter para la estratificación en subgrupos.

El presente estudio tuvo los siguientes objetivos:

*Primarios*

1. Detectar la incidencia de cambios tempranos en el monitoreo continuo del segmento ST (MCST) en una población de infartos agudos de miocardio.
2. Determinar el valor pronóstico del MCST independiente a los tests de detección de isquemia y a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

*Secundarios*

1. Analizar el valor pronóstico conjunto del MCST con la isquemia detectada por los test de isquemia y la fracción de eyección por ecocardiograma.

* Premio al mejor trabajo de investigación año 2000 de la Sociedad de Cardiología de Rosario

Unidad de Cuidados Coronarios. Instituto Cardiovascular de Rosario.

*Dirección postal*: Gerardo O. Zapata. Oroño 450. 2000 Rosario. Prov. de Santa Fe. Argentina.

e-mail: gzapata@arnet.com.ar

Recibido: Noviembre 2001

Aceptado: Diciembre 2001

2. Evaluar la utilidad y confiabilidad del monitoreo continuo del segmento ST realizado por monitores en la Unidad de Cuidados Coronarios.

## MATERIAL Y METODO

Se enrolaron prospectivamente al estudio todos los ingresos consecutivos a la Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto Cardiovascular de Rosario en un período de 26 meses con diagnóstico de infarto agudo de miocardio. Fueron excluidos los infartos sin ondas Q e indeterminados.

Los IAM con ondas Q fueron definidos al ingreso como dolor precordial anginoso de más de 30 minutos de duración acompañado de supradesnivel del segmento ST mayor a 1 mm en al menos 2 derivaciones continuas del electrocardiograma (ECG) seguido de instalación de nuevas ondas Q y acompañados de elevación por lo menos del doble de CK total o igual o mayor de 8 UI/ml de CK MB para el hombre y 7 UI/ml para la mujer.

Los criterios de exclusión fueron: trastornos de conducción de rama que alteren la medición basal del segmento ST, Síndrome de Wolff-Parkinson-White, alteraciones de la repolarización ventricular izquierda secundaria a sobrecarga ventricular, angina postIAM de reposo antes de comenzado el monitoreo e insuficiencia cardíaca aguda grave (clase funcional IV de la NYHA).

A los pacientes incluidos se les realizó una medición del segmento ST basal en 3 canales representativos de 3 caras electrocardiográficas diferentes (ej.: DI = lateral, DII = inferior y V1 = anterior) con módulos para análisis del segmento ST de monitores Hewlett Packard Modelo M 10 92A, asignándose la alarma 1 mm por arriba y 1 mm por debajo del valor basal. El monitoreo continuo del segmento ST se realizó dentro de las 12 horas de la admisión a la Unidad Coronaria o luego de la estabilización del mismo (generalmente luego de la reperfusión) y a las 72 horas. Al constatarse un cambio en el segmento ST determinado por la alarma se realizaba un registro electrocardiográfico para confirmar el hallazgo. Se analizaron tablas y gráficos de mediciones continuas del ST en los 3 canales.

Los pacientes recibieron tratamiento estándar para el IAM, incluyendo tratamiento de reperfusión (angioplastia transluminal coronaria [ATC primaria] o trombólisis) y antes del alta de Unidad Coronaria se les realizó un ecocardiograma bidimensional para determinar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, estableciéndose dos grupos: uno < 40% y otro > 40%. Antes del alta institucional se realizó una prueba de inducción de isquemia, ya sea test de ejercicio convencional en *tread mill*, perfusión miocárdica con cámara gamma o ecoestrés según elección del médico tratante, considerándosela positiva o negativa por síntomas, alteraciones electrocardiográficas o análisis de las imágenes.

El resultado del MCST fue desconocido por los médicos tratantes, no influyendo en la estratificación del riesgo ni en la conducta terapéutica de los pacientes.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó un seguimiento a los 6 meses y a 1 año, mediante entrevistas por consultorio externo o llamados telefónicos, evaluando así eventos duros combinados: reinfarto y muerte, además de necesidad de internación para revascularización (ATC o cirugía de *bypass* coronario).

TABLA 1
CARACTERISTICAS BASALES DE LA POBLACION CON IAM

| | *n/N* | *%* |
|---|---|---|
| Masculino | 89/104 | 85,6 |
| **Antecedentes** | | |
| Diabetes | 12/104 | 11,5 |
| Hipertensión arterial | 58/104 | 55,8 |
| Tabaquismo (actual o pasado) | 83/104 | 79,8 |
| Dislipemia | 44/104 | 42,3 |
| Cirugía de revascularización | 3/104 | 2,9 |
| Infarto de miocardio | 6/104 | 5,8 |
| Localización anterior | 38/104 | 36,5 |
| Killip > 1 | 14/104 | 13,5 |
| Reperfundidos | 85/104 | 81,7 |
| Betabloqueantes orales | 81/104 | 77,9 |
| | *Media* | *DE* |
| Edad (años) | 58,33 | 10,36 |
| Tiempo de monitoreo (horas) | 63,9 | 11,5 |
| Días de internación | 7,3 | 3,9 |

### Análisis estadístico

Las variables fueron descriptas como media y desvío estándar (DE), mediana y rango, y la significación estadística ($p < 0,05$) se obtuvo mediante el test de Wilcoxon y, para las variables discontinuas, el test de Fischer de dos colas. Para los diferentes métodos se calculó el valor predictivo positivo y negativo, individual y conjunto. El análisis de regresión multivariado de Cox fue aplicado para establecer la relación entre las características basales y los métodos complementarios utilizados, con el tiempo hasta la ocurrencia del evento combinado; la selección del modelo se realizó con el método de

TABLA 2

CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON MONITOREO DEL ST POSITIVO *VS* NEGATIVO

| | *Positivos* | | *Negativos* | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | *n/N* | *%* | *n/N* | *%* | *p* |
| | *30/104* | *28,8* | *74/104* | *71,2* | *p* |
| Masculino | 24/30 | 80,0 | 65/74 | 87,8 | 0,359 |
| **Antecedentes** | | | | | |
| Diabetes | 2/30 | 6,7 | 10/74 | 13,5 | 0,502 |
| Hipertensión arterial | 17/30 | 56,7 | 41/74 | 55,4 | 1,00 |
| Tabaquismo | 22/30 | 73,3 | 61/74 | 82,4 | 0,295 |
| Dislipemia | 14/30 | 46,7 | 30/74 | 40,5 | 0,663 |
| Cirugía de revascularización | 2/30 | 6,7 | 1/74 | 1,4 | 0,199 |
| Infarto de miocardio | 4/30 | 13,3 | 2/74 | 2,7 | 0,056 |
| Localización anterior | 13/30 | 43,3 | 25/74 | 33,8 | 0,377 |
| Killip > 1 | 4/30 | 13,3 | 10/74 | 13,5 | 1,00 |
| Reperfundidos | 28/30 | 93,3 | 57/74 | 77,0 | 0,056 |
| Betabloqueantes orales | 22/30 | 73,3 | 59/74 | 79,7 | 0,603 |
| | *Media* | *DE* | *Media* | *DE* | *p* |
| Edad (años) | 59,0 | 10,2 | 54,1 | 10,4 | 0,763 |
| Tiempo de monitoreo (horas) | 62,9 | 11,5 | 64,4 | 11,5 | 0,512 |
| Días de internación | 8,9 | 5,8 | 6,7 | 2,6 | 0,763 |

*stepwise*, utilizando el software estadístico SAS v.7. Para los eventos al seguimiento se aplicó la curva de Kaplan y Meier y la significación estadística para comparar dos grupos a través del *log-rank* test.

## RESULTADOS

En el período comprendido entre el 1 de febrero de 1996 y el 30 de junio de 1999 ingresaron consecutivamente a la Unidad Coronaria de nuestra institución 260 pacientes con diagnóstico de IAM, de los cuales 152 fueron excluidos para el MCST de 3 canales: 33 (21,7%) por IAM tipo no Q, 28 (18,4%) por insuficiencia cardíaca (ICC) o angina postIAM (APIAM) clase funcional IV antes de comenzar el monitoreo, 25 (16,4%) por ingreso tardío y 26 (17,1%) por alteraciones secundarias del segmento ST y/o onda T, y 40 (26,3%) no realizados por problemas técnicos o falta de disponibilidad de monitores.

En 108 pacientes (41,5%) el monitoreo electrocardiográfico se realizó a partir de las primeras 12 horas de ingreso a la Unidad Coronaria hasta el 3er día cursado el IAM, con un promedio de 63,9 ± 11,5 horas de tiempo de monitoreo. Antes del alta de la Unidad Coronaria (promedio 4,5 ± 1,2 días) se realizó el ecocardiograma bidimensional para determinar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y, preferentemente antes del alta institucional (7,3 ± 3,9 días) o durante el seguimiento temprano, se realizó el estudio de inducción de isquemia, de esfuerzo con *tread mill* (2 pacientes, 1,9%), perfusión miocárdica planar o tomográfica de reposo y esfuerzo o dipiridamol (84 pacientes, 80,8%) o eco estrés dobutamina o dipiridamol (18 pacientes, 17,3%).

Todos los pacientes pudieron ser evaluados durante el seguimiento establecido.

### Monitoreo continuo del segmento ST (MCST)

Las características basales de la población de IAM que realizó MCST se muestran en la Tabla 1.

En un paciente se realizó el monitoreo pero no se pudieron analizar los resultados por una técnica dificultosa (movimiento del paciente) y en tres el análisis se definió como dudoso.

La isquemia miocárdica detectada por monitoreo continuo del segmento ST se observó en 30 pacientes de 104 (28,8%). En 15 pacientes se constató supradesnivel del segmento ST y en 15 pacientes infradesnivel del mismo (Figura 1).

Las características basales de los 2 grupos, pacientes con MCST positivo (30/104) y negativo (74/104), se muestran en la Tabla 2, no encontrándose diferencias significativas entre ambas poblaciones.

TABLA 3

CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON TEST DE ISQUEMIA POSITIVO *VS* NEGATIVO

| | *Positivos* | | *Negativos* | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | *n/N* | *%* | *n/N* | *%* | *p* |
| | *25/104* | *24,0* | *79/104* | *76,0* | |
| Masculino | 23/25 | 92,0 | 66/79 | 83,5 | 0,294 |
| **Antecedentes** | | | | | |
| Diabetes | 1/25 | 4,0 | 11/79 | 13,9 | 0,176 |
| Hipertensión arterial | 12/25 | 48,0 | 46/79 | 58,2 | 0,37 |
| Tabaquismo | 20/25 | 80,0 | 63/79 | 79,7 | 0,978 |
| Dislipemia | 12/25 | 48,0 | 32/79 | 40,5 | 0,509 |
| Cirugía de revascularización | 1/25 | 4,0 | 2/79 | 2,5 | 0,702 |
| IAM previo | 3/25 | 12,0 | 3/79 | 3,8 | 0,125 |
| Localización anterior | 7/25 | 28,0 | 31/79 | 39,2 | 0,309 |
| Killip > 1 | 5/25 | 20,0 | 9/79 | 11,4 | 0,272 |
| Reperfundidos | 21/25 | 84,0 | 64/79 | 81,0 | 0,736 |
| Betabloqueantes orales | 19/25 | 76,0 | 62/79 | 78,5 | 0,795 |
| | *Media DE* | *Media* | *DE* | | |
| Edad (años) | 60,3 | 9,9 | 57,7 | 10,5 | 0,369 |
| Tiempo de monitoreo (horas) | 62,7 | 11,7 | 64,3 | 11,5 | 0,489 |
| Días de internación | 8,6 | 4,2 | 6,9 | 3,7 | 0,038 |

**Test de isquemia**

Los distintos tests de inducción de isquemia utilizados fueron considerados positivos en el 24% de los pacientes (25/104) (Figura 2).

La Tabla 3 muestra que los pacientes con test de isquemia positivo tuvieron significativamente más días de internación que los pacientes con el test negativo (8,6 ± 4,2 días *vs* 6,9 ± 3,7 días) (p = 0,03). En el resto de las variables analizadas no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

**Fracción de eyección del ventrículo izquierdo**

La fracción de eyección fue menor del 40% en 14 pacientes (13,5%) y mayor o igual a 40% en 90 pacientes (86,5%) (Figura 2).

Los pacientes con fracción de eyección < 40% tuvieron más frecuentemente IAM previo (p = 0,03), una localización anterior del IAM (p = 0,006), Killip y Kimbal mayor que 1 (p = 0,021) y menor la utilización de betabloqueantes (p = 0,002) con respecto al grupo con fracción de eyección mayor o igual al 40% ( Tabla 4). El resto de las características basales no se diferenciaron entre ambos grupos.

**Seguimiento**

*Seis meses*

Los pacientes con MCST *positivo* durante las primeras horas del infarto tuvieron 6 (20%) eventos combinados duros (muerte + IAM) *vs* 2 (2,7%) en los pacientes con MCST *negativo*; p = 0,0068; OR 9,0 IC 95% (1,7-47,6) (Tabla 5).

Los pacientes con test de isquemia positivo tuvieron significativamente más eventos combinados (muerte, IAM no fatal y necesidad de revascularización) que aquellos con un test negativo; OR 4,3 IC 95% [1,6-11,1]) p = 0,0041. Los eventos combinados duros (muerte + IAM) no se diferenciaron entre ambos grupos.

El grupo con fracción de eyección < 40% no se diferenció significativamente con respecto al número de eventos del grupo con una fracción de eyección > 40%.

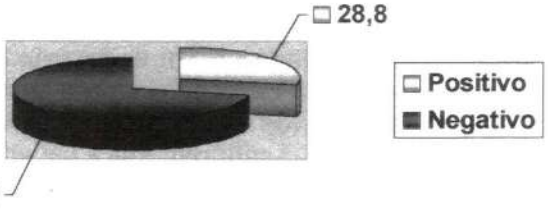



**Figura 1.** Resultado del MCST. Positivos: 28,8% (por supradesnivel del segmento ST: 14,4%; por infradesnivel del segmento STÑ 14,4%).

TABLA 4

CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON FRACCION DE EYECCION < 40% *VS* ≥ 40%

| | *< a 40%* | | *> a 40%* | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | *n/N* | *%* | *n/N* | *%* | |
| | *14/104* | *13,5* | *90/86,5* | *76,0* | *p* |
| Masculino | 11/14 | 78,6 | 78/90 | 86,7 | 0,423 |
| **Antecedentes** | | | | | |
| Diabetes | 1/14 | 7,1 | 11/90 | 12,2 | 1,000 |
| Hipertensión arterial | 8/14 | 57,1 | 50/90 | 55,5 | 1,000 |
| Tabaquismo | 11/14 | 78,6 | 72/90 | 80,0 | 0,901 |
| Dislipemia | 6/14 | 42,9 | 38/90 | 42,2 | 1,000 |
| Cirugía de revascularización | 1/14 | 7,1 | 2/90 | 2,2 | 0,355 |
| IAM previo | 3/14 | 21,4 | 3/90 | 3,3 | 0,031 |
| Localización anterior | 10/14 | 71,4 | 28/90 | 31,1 | 0,021 |
| Killip > 1 | 5/14 | 35,7 | 9/90 | 10,0 | 0,021 |
| Reperfundidos | 11/14 | 78,6 | 74/90 | 82,2 | 0,717 |
| Betabloqueantes orales | 6/14 | 42,9 | 75/90 | 83,3 | 0,002 |
| | *Media* | *DE* | *Media* | *DE* | *p* |
| Edad (años) | 58,9 | 9,3 | 58,2 | 10,6 | 0,757 |
| Tiempo de monitoreo (horas) | 63,9 | 11,4 | 64,0 | 11,6 | 0,977 |
| Días de internación | 9,1 | 8,3 | 7,1 | 2,6 | 0,757 |

*Un año*

Al año, los pacientes con MCST *positivo* tuvieron mayor cantidad de IAM, mayor necesidad de revascularización y más eventos combinados duros que el grupo con MCST *negativo*. No hubo diferencias con respecto a la muerte (Tabla 5).

Los pacientes con test de isquemia positivo presentaron al año una tendencia no significativa a presentar mayor número de eventos duros (muerte + IAM no fatal) con respecto al grupo de pacientes con test negativo; OR 2,8 IC 95% (0,69-11,4). Al evaluarse los eventos combinados más la necesidad de revascularización, el grupo con test de isquemia positivo se diferenció del grupo con resultado negativo en forma significativa; OR 5,9 IC 95% (2,23-15,6).

Los pacientes con fracción de eyección > o < 40% por ecocardiograma no se diferenciaron con respecto al número de eventos al año de seguimiento.

La Figura 3 muestra la curva de seguimiento libre de eventos a un año y el *log rank* test para la significación estadística entre ambas curvas.

El valor pronóstico positivo del monitoreo continuo del ST en Unidad Coronaria fue de 63,30% y el negativo de 83,78% y el valor pronóstico conjunto

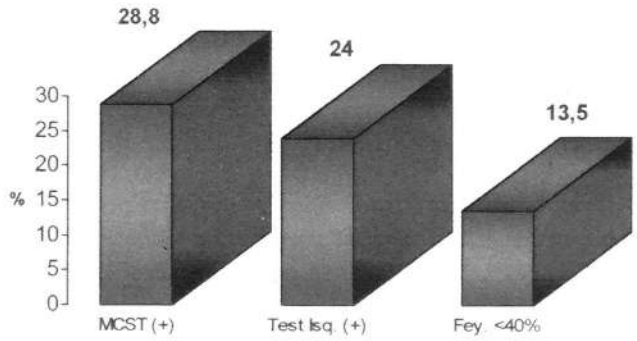



**Figura 2.** Resultados positivos del MCST, test de isquemia y Fey < 40%.

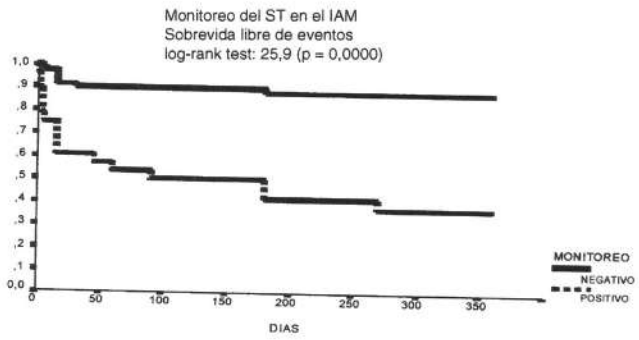



**Figura 3.** Sobrevida libre de eventos combinados a 1 año.

TABLA 5
MCST, TEST DE ISQUEMIA Y FRACCION DE EYECCION Y EVENTOS

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **6 meses** | | | | |
| *MCST* | | | | |
| *Eventos* | *Positivo* | *Negativo* | *p* | *OR (IC 95%)* |
| Muerte | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | – | – |
| Re IAM | 6 (20,0%) | 2 (6,7%) | 0,0068 | 9,0 (1,7-47,6) |
| ATC/CRM | 14 (46,7%) | 9 (12,1%) | 0,0000 | 6,3 (2,3-17,2) |
| **EV combinados** | **18 (60,0%)** | **11 (14,8%)** | **0,0000** | **8,6 (3,2-22,7)** |
| **Muerte/IAM** | **6 (20,0%)** | **2 (6,7%)** | **0,0068** | **9,0 (1,7-47,6)** |
| *Test de isquemia* | | | | |
| **EV combinados** | **13 (52,0%)** | **16 (20,2%)** | **0,0041** | **4,3 (1,6-11,1)** |
| **Muerte/IAM** | **3 (12,0%)** | **5 (6,3%)** | **0,3949** | **2,0 (0,44-9,1)** |
| *Fey* | *< 40%* | *> 40%* | | |
| **EV combinados** | **5 (35,7%)** | **24 (26,6%)** | **0,5273** | **1,5 (0,46-5,0)** |
| **Muerte/IAM** | **2 (14,2%)** | **6 (6,6%)** | **0,2930** | **2,3 (0,42-12,9)** |
| **1 año** | | | | |
| *MCST* | | | | |
| *Eventos* | *Positivo* | *Negativo* | *p* | *OR (IC 95%)* |
| Muerte | 1 (3,3%) | 0 (0,0%) | 0,2885 | – – |
| Re IAM | 6 (20,0%) | 2 (2,7%) | 0,0068 | 9,0 (1,7-47,6) |
| ATC/CRM | 14 (46,7%) | 10 (13,5%) | 0,0000 | 5,6 (2,1-14,9) |
| **EV combinados** | **19 (63,3%)** | **12 (16,2%)** | **0,0000** | **8,9 (3,4-23,4)** |
| **Muerte/IAM** | **7 (23,3%)** | **2 (2,7%)** | **0,0022** | **10,9 (2,1-56,5)** |
| *Test de isquemia* | | | | |
| **EV combinados** | **15 (60,0%)** | **16 (20,3%)** | **0,0001** | **5,9 (2,2-15,6)** |
| **Muerte/IAM** | **4 (16,0%)** | **5 (6,33%)** | **0,2134** | **2,8 (0,69-11,4)** |
| *Fey* | *< 40%* | *> 40%* | | |
| **EV combinados** | **6 (42,9%)** | **25 (27,8%)** | **0,346** | **1,9 (0,6-6,1)** |
| **Muerte/IAM** | **3 (21,4%** | **6 (6,6%)** | **0,1005** | **3,8 (0,8-17,4)** |

negativo entre el monitoreo del ST y la prueba de inducción de isquemia fue 87,50% (Tabla 6).

### Análisis multivariado

El análisis de regresión por el modelo de Cox con el método de *stepwise* pudo establecer que los resultados del *MCST* son los predictores más fuertes de eventos clínicos durante el seguimiento ($p < 0,0001$). El mismo se realizó entre variables clínicas de ingreso a la unidad coronaria (frecuencia cardíaca, tensión arterial, Killip y Kimbal, edad, sexo, antecedentes personales, etc.), tratamiento implementado (reperfusión coronaria, uso de aspirina, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, etc.) y estudio como el test de isquemia y ecocardiograma. En la Tabla 7 se muestran los resultados de las que se independizaron en forma significativa del resto de las características basales.

### Utilidad del monitoreo continuo del segmento ST

De los 108 monitoreos realizados en la Unidad Coronaria sólo uno no pudo ser analizado por las características del trazado y la falta de información en el registro de alarmas, y en 3 pacientes los cambios en el segmento ST fueron considerados dudosos porque las variaciones del segmento ST fueron inferiores a 1 mm. En el resto, 104 de 108 pacientes (96,2%) se pudo realizar una correcta lectura del monitoreo.

## DISCUSION

Es reconocida la relación existente entre la isquemia detectada por el monitoreo ambulatorio

TABLA 6
VALORES PRONOSTICOS DE MONITOREO DEL ST, TEST DE ISQUEMIA Y FRACCION DE EYECCION

| | |
|---|---|
| VP+ (monitoreo) | 63,30% |
| VP- (monitoreo) | 83,78% |
| VP+ (isquemia) | 60,00% |
| VP- (isquemia) | 79,75% |
| VP+ (Fey < 40%) | 42,86% |
| VP- (Fey > 40% | 72,22% |
| VP+ (monitoreo ST e isquemia) | 73,33% |
| VP- (monitoreo ST e isquemia) | 87,50% |
| VP+ (monitoreo ST y Fey < 40%) | 55,56% |
| VP- (monitoreo ST y Fey > 49%) | 84,06% |

TABLA 7
RESULTADOS DEL MODELO DE REGRESION

| *Step* | *Variable* | *p (chi cuadrado)* | *Puntaje de riesgo* |
|---|---|---|---|
| 1 | Monitoreo ST | < 0,0001 | 7,765 |
| 2 | Test de isquemia | 0,001 | 4,667 |
| 3 | TA ingreso | 0,05 | 1,029 |
| 4 | FC ingreso | 0,02 | 0,952 |
| 5 | Dislipemia | 0,04 | 2,404 |
| 6 | Medicación BB | 0,04 | 2,572 |

TA: tensión arterial. FC: frecuencia cardíaca. BB: betabloqueantes.

Holter en las primeras horas del infarto y los estudios de estrés prealta, con el desarrollo de eventos, angina, reinfarto, necesidad de revascularización y muerte, luego de un infarto agudo de miocardio.

Este estudio prospectivo analizó la utilidad de un método sencillo y precoz para la detección de cambios en el segmento ST en la etapa temprana del IAM, como es el monitoreo continuo realizado por los monitores en la Unidad Coronaria.

El 28,8% de los pacientes presentó un monitoreo continuo del segmento ST *positivo* para isquemia, ya sea por supradesnivel o por infradesnivel del mismo.

Un estudio previo de J. B. Jill y colaboradores reportó la detección de cambios isquémicos por monitoreo electrocardiográfico ambulatorio (Holter) en un 23,4%. El mismo se realizó durante 48 horas y más tardíamente entre el 5° y 7° día postIAM. Otros estudios informaron que los cambios isquémicos por análisis del ST con Holter varían entre el 8 y el 46%.

La isquemia miocárdica que ocurre luego del infarto de miocardio obedece a lesiones residuales en la arteria relacionada con el infarto, sobre todo en los pacientes reperfundidos y en menor medida por estenosis significativas en otros vasos. La capacidad para detectar la isquemia tempranamente puede tener una importancia fundamental para predecir complicaciones luego del infarto. Esta podría ser detectada precozmente, como lo propone nuestro estudio, en la sala de Unidad Coronaria y sin costos adicionales como con el estudio Holter, y mucho antes que el test de inducción de isquemia realizado al alta hospitalaria.

En nuestro estudio, la isquemia detectada por el MCST pudo predecir mejor los eventos que el resultado del test de isquemia, tanto a los seis meses como al año. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo determinada por ecocardiograma no se relacionó con eventos isquémicos durante el seguimiento establecido.

La utilización conjunta de los resultados del MCST y los tests de isquemia pre alta proporciona un valor predictivo negativo muy alto que puede contribuir en la toma de decisiones para el manejo de pacientes con IAM (Tabla 6).

El análisis multivariable determinó que el MCST es la variable predictora de eventos al seguimiento más importante entre las clásicas evaluadas al ingreso en la Unidad Coronaria, el tratamiento y los estudios realizados durante la estadía hospitalaria.

En esta población de IAM tipo Q, con alta tasa de reperfusión y uso de betabloqueantes propios de la era de la reperfusión y exclusión de pacientes con complicaciones mayores, como temprana angina postIAM e insuficiencia cardíaca severa, los resultados arrojaron las siguientes implicancias:

1) confirma que los cambios tempranos en el ST son fuertes e independientes predictores de eventos;

2) que los eventos relacionados con la isquemia miocárdica ocurren tempranamente durante el seguimiento y requieren una elevada tasa de revascularización;

3) el monitoreo del ST temprano, realizado en Unidad Coronaria, junto con los test de inducción de isquemia pueden otorgar un alto valor predictivo para eventos;

4) la fracción de eyección del ventrículo izquierdo no se relaciona con complicaciones isquémicas;

5) la detección de cambios en el segmento ST por monitores en la sala de cuidados especiales es útil, sencilla y confiable, pudiéndose realizar en la mayoría de los pacientes.

## CONCLUSION

El monitoreo del segmento ST realizado en la Unidad de Cuidados Coronarios es el más potente y significativo predictor de eventos isquémicos (muerte, reinfarto y necesidad de revascularización)

en la evolución subaguda y crónica de un infarto agudo de miocardio.

**Agradecimientos**
A la estadística Lic. Cristina Cuesta, por su desinteresada tarea, y a la Residencia de Cardiología del Instituto Cardiovascular de Rosario.

## SUMMARY

*PROGNOSTIC IMPORTANCE OF EARLY CHANGES IN THE ST-SEGMENT CONTINUOUS MONITORING AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION*

Objective: *1) to detect early ST-segment changes by ST-segment continuous monitoring (STCM) in patients with acute myocardial infarction (AMI); and 2) to determine the prognostic value of those changes.*

Method: *STCM was prospectively analyzed in patients with AMI and ST-segment elevation admitted in Coronary Care Unit over a three-year period using a 3 channel monitor (DI, DII and V1); once normalized, new ST- segment changes greater than 1 mm were considered positive. A predischarge echocardiography and stress test (STT) were obtained to calculated ejection fraction (EF) and to detect induced ischemia. Outcome was analyzed by a six month and one year period follow up (death, nonfatal myocardial infarction and revascularization).*

Result: *STCM was positive in 30/104 patients (28.8%); STT was positive in 20% with an EF greater than 40% in 42,9% of patients. Events to one year: STCM(+) 63% vs STCM(-) 16%, $p < 0.00001$ OR 8.9 IC 95% (3.4-23.4), STT(+) 60% vs STT(-) 20%, $p <$ 00001 OR 5.9 IC 95% (2.2-15.6) and EF $<$ 40% 42% vs EF $>$ 40% 28%, $p = 0.346$ OR 1.9 IC 95% (0.6-6.1). Independent prognostic value was demonstrated by logistic regression analysis ($p < 0.0001$).*

Conclusion: *STCM performed in coronary care unit was the single most powerful and significative predictor for coronary events after acute myocardial infarction.*

## Bibliografía

1. Theroux P y col: Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. N Engl J Med 1979; 301: 341-345.
2. Williams WL y col: Comparison of clinical and treadmill variables for the prediction of outcomes after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1984; 4: 477-486.
3. de Belder M y col: Identification of the high risk subgroup of patients with silent ischaemia after myocardial infarction: a group for early therapeutic revascularization? Br Heart J 1990; 63: 145-150.
4. Gottlieb SO y col: Silent ischemia predicts infarction and death during 2 year follow-up of unstable angina. J Am Coll Cardiol 1987; 10: 756-760.
5. Tzivoni D ycol: Prognostic significance of ischemia episodes in patients with previous myocardial infarction. Am J Cardiol 19488; 62: 661-664.
6. Gottlieb SO y col: Silent ischemia on Holter monitoring predicts mortality in high risk postinfarction patients. JAMA 1988; 259: 1030-1035.
7. Ouyang P y col: Frequency and importance of silent myocardial ischemia identified with ambulatory electrocardiographic monitoring in the early in-hospital period after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 65: 267-270.
8. Bonaduce D y col: Prevalence and prognostic significance of silent myocardial ischemia detected by exercise test and continuous ECG monitoring after acute myocardial infarction. Eur Heart J 1991; 12: 186-193.
9 Langer A y col: Pathophysiology and prognostic significance of Holter-detected ST segment depression after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 13-17.
10. Petretta M y col: Characterization and prognostic significance of silent myocardial ischemia on predischarge electrocardiographic monitoring in unselected patients with myocardial infarction. Am J Cardiol 1992; 69: 579-585.
11. Moss AJ y col: Detection and significance of myocardial ischemia in stable patients after recovery from an acute coronary event. JAMA 1993; 269: 2379-2385.
12. Currie P y col: Prognostic significance of transient myocardial ischemia on ambulatory monitoring after myocardial infarction. Am J Cardiol 1993; 71: 773-777.
13. Jereczek M y col: Prognostic value of ischemia during Holter monitoring and exercise testing after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1993; 72: 8-13.
14. Gill JB y col: Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1996; 334: 65-70.
15. Wyer E y col: Adverse prognosis of ST depression on the resting ECG in stable patients following acute myocardial infarction. ANE 1996; 1: 54-62.
16. Stone PH y col: Pilot ACIP Study. Am J Cardiol 1998; 80: 1395-1401.

*Todas las pasiones exageran.Si no exageraran, no serían pasiones.*

*CHAMFORT*

# Estudio de parámetros hemorreológicos en hipertensión esencial

PATRICIA G. FORESTO*, MABEL D'ARRIGO*, FERNANDO R. FILIPPINI†, ROBERTO F. GALLO, RODOLFO J. RASIA‡, JUANA R. VALVERDE*

**El estudio de la agregación eritrocitaria es de interés para cuantificar anormalidades en el flujo sanguíneo en patologías como la hipertensión arterial esencial. El objetivo de este trabajo fue evaluar el perfil reológico en pacientes hipertensos estudiando: agregación eritrocitaria, viscosidad sanguínea ($\eta$) y fibrinógeno plasmático (Fp) y comparar los mismos con los de individuos normales. Para ello se estudiaron 31 pacientes hipertensos y 40 individuos normales. Las medidas de ($\eta$) se realizaron en sangre entera ($\eta_{SE}$) y plasma ($\eta_P$) con un viscosímetro cono plato (Brookfield LVDII+). Se calculó la viscosidad relativa ($\eta_R$) como el cociente de $\eta_{SE}/\eta_P$. El estudio de la agregación se determinó a través de un parámetro de forma de los agregados (ASP) definido como la relación área proyectada de los agregados respecto del perímetro. Los datos fueron obtenidos con un microscopio invertido conectado a un procesador digital de imágenes. El dosaje de Fp se hizo con un coagulómetro CLOT 1A. Los pacientes hipertensos presentaron valores significativamente mayores de ASP = 0,69 ± 0,11 y de $\eta_R$ = 4,66 ± 0,62 que los individuos normales (ASP = 0,28 ± 0,12 y $\eta_R$ = 3,28 ± 0,35) ($p < 0,00001$). El Fp resultó ligeramente aumentado respecto de los controles normales. El presente estudio demuestra alteraciones reológicas evidenciadas por el incremento en los valores de ASP y de ($\eta_R$) que podrían estar vinculados con el mecanismo responsable de las complicaciones microvasculares en la hipertensión arterial esencial.**

**Rev Fed Arg Cardiol 2002; 31: 69-73**

El complejo mecanismo regulatorio de la presión arterial es parcialmente conocido. No existe otra patología con un campo para la investigación tan amplio y prolífico. A pesar de todo cuanto hoy conocemos, son muchos aún los aspectos desconocidos, ignorados o parcialmente estudiados en lo que hace a la etiopatogenia y fisiopatología de la hipertensión arterial.

Clásicamente se ha definido a la hipertensión arterial como el producto del gasto cardíaco por la resistencia periférica. Sin embargo, este mecanismo que permite la autorregulación tensional está simplificado, y debe pensarse también que no es el mismo para individuos jóvenes, adultos o ancianos. En estos últimos, por ejemplo, hay un claro predominio del aumento de la resistencia periférica con un gasto cardíaco bajo, en tanto que en el individuo joven es a la inversa.

Si se acepta que la resistencia periférica es, en general, el común denominador del mecanismo hipertensivo (a excepción del joven), deben considerarse los numerosos factores que determinan este incremento. Kaplan[1] postula que el incremento de la resistencia periférica se debe a una constricción funcional y a una hipertrofia estructural, ambos, a su vez, determinados por hiperactividad simpática y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como por alteraciones de las membranas celulares, factores derivados del endotelio, etc. Esta compleja fisiopatología ha soslayado, sin embargo, el importante rol que juegan factores hemorreológicos como viscosidad sanguínea, hematocrito, agregación y adhesión eritrocitaria, fibrinógeno.[1-3]

* Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Bioquímicas. Universidad Nacional de Rosario.
† Primera Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.
‡ Instituto de Física Rosario. CONICET.
*Dirección postal*: Patricia Foresto. Dorrego 2366. 2000 Rosario. Santa Fe. Argentina.
e-mail: pforesto@arnet.com.ar
Recibido: Noviembre 2001
Aceptado: Diciembre 2001

Letcher y colaboradores[4] advirtieron hace veinte años el importante rol que desempeña el aumento de la viscosidad en el incremento de la resistencia periférica. Por otra parte, otros autores refieren que la interferencia generada en la microcirculación aumenta el riesgo cardiovascular[5,6].

Para comprender estos conceptos y su importancia, es necesario considerar que las arterias no tienen la misma composición anatómica en toda su extensión. La diferencia radica en la proporción de tejidos elásticos y musculares que rodean a la capa íntima o endotelial. El aporte conceptual de Falkow[7] ha sido el reconocimiento de que los cambios estructurales son responsables del incremento de la resistencia periférica en la hipertensión arterial establecida. Las arterias pequeñas (2 mm a 150 μ) marcan la transición entre las arterias grandes y las muy pequeñas. Todavía se advierte en ellas una clara y gruesa capa muscular y sus funciones de *compliance*, pero esencialmente de resistencia al flujo. Durante la hipertensión arterial, la relación diámetro del vaso/luz se incrementa y esto puede ser traducido clínicamente en el aumento o incremento diastólico de la presión arterial. Las arterias muy pequeñas (150 μm a 8 μm) situadas entre las pequeñas y los capilares, sólo están compuestas de una muy delgada capa muscular que recubre al endotelio. Si bien muestran un incremento en la resistencia al flujo, su rol fundamental es la producción de factores endoteliales que regulan múltiples funciones vasculares. Precisamente la producción de los mismos depende de las fuerzas de cizallamiento (*shear stress*) y de la viscosidad, así como de los componentes químicos y corpusculares de la sangre.[8] En 1905 Gaisbock[9] introdujo el concepto de policitemia hipertónica para describir un cuadro que incluía hipertensión con hematocrito elevado. En años posteriores distintos autores observaron que existía realmente una vinculación entre hematocritos y cambios hemodinámicos, sospechando que la viscosidad podría ser una de las causas o bien una consecuencia de la hipertensión arterial. En 1980 Ditenfass[10] sugirió que existirían receptores de viscosidad en la pared de los vasos, capaces de modificar el mecanismo hemodinámico. En la última década se han incorporado a estas observaciones los cambios en las membranas celulares que se observan en las dislipidemias, que frecuentemente coexisten con la hipertensión y que tal vez determinen también modificaciones hemorreológicas.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el perfil reológico en pacientes hipertensos, estudiando: agregación eritrocitaria, viscosidad sanguínea y fibrinógeno plasmático y comparar los mismos individuos normotensos.

## MATERIAL Y METODO

### Material biológico

Se estudiaron 31 pacientes hipertensos provenientes del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario (19 femeninos y 12 masculinos entre 32 y 72 años de edad) y 40 individuos normales (la composición de ambos grupos, fue similar en cuanto a sexo y edades).

Se realizó una detallada historia clínica y examen físico de los pacientes, incluyendo estudios metabólicos de laboratorio. La presión sanguínea fue medida a la mañana luego de 5 minutos de reposo, aplicando la técnica tradicional con el manómetro de mercurio acorde con la *American Heart Association* y el *British Hypertension Society Standards*[11]. Los pacientes hipertensos presentaron presión sistólica y diastólica altas (156 ± 3 mmHg - 101 ± 2 mmHg) comparados con controles normotensos (120 ± 2 mmHg - 78 ± 2 mmHg), $p = 0{,}0019$.

Las muestras de sangre fueron tomadas de la vena anticubital, anticoaguladas con EDTA/$Na_2$ para los estudios reológicos y con citrato trisódico para la determinación de fibrinógeno. Los hematíes fueron separados por centrifugación y resuspendidos a la concentración requerida para cada estudio.

### Metodología

*Medidas de viscosidad*

Se midió la viscosidad de sangre entera ($\eta_{SE}$) y del plasma ($\eta_P$) con un viscosímetro cono plato (Brookfield LDII+). Los valores de viscosidad fueron medidos a 8 velocidades de corte (*shear rates*) comprendidas entre 1,15 $s^{-1}$ y 230 $s^{-1}$. Se calculó la viscosidad relativa ($\eta_R$) como el cociente de ($\eta_{SE}$) y ($\eta_P$). Las determinaciones fueron realizadas a 37C, a un hematocrito ajustado al 40% dado que a esta concentración globular se establece una situación basal, con similar influencia de la fracción celular y del medio de suspensión. Esta es una condición esencial para determinar la viscosidad relativa de la suspensión globular y poder comparar los resultados con incidencia en las características hemorreológicas de la sangre.

*Medida de agregación eritrocitaria*

El estudio de la agregación eritrocitaria se realizó por observación de los agregados obtenidos a partir de suspensiones de GR al 2%, luego de 2 minutos de reposo, en un microscopio invertido Union Optical conectado a una cámara de video. Los agregados eritrocitarios fueron analizados a través de un parámetro de forma de los agregados (ASP)[12] definido como la relación área proyectada (A) de los agregados respecto del perímetro (P), medidos con un procesador digital de imágenes.

En esas condiciones, una esfera, cuya imagen proyectada es un círculo, tendrá un valor máximo de ASP = 1, mientras que un cilindro, cuya área proyectada es un rectángulo, presenta valores de ASP < 1.

Los valores de ASP se expresaron como el promedio correspondiente a los agregados observados en 5 campos distintos.

*Determinación de fibrinógeno*

El dosaje de fibrinógeno plasmático (Fp) fue realizado por el método de Clauss, utilizando un coagulómetro CLOT A.

**Estudios estadísticos**

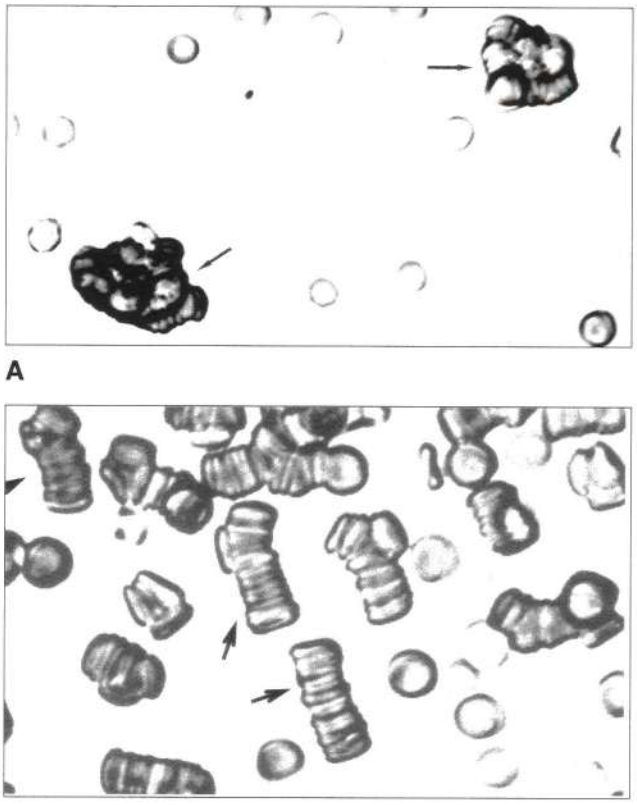
Se utilizó el test de Student para los estudios estadísticos de ASP y fibrinógeno y se aplicó el test no paramétrico U de Mann-Whitney para comparar los valores de viscosidad.

## RESULTADOS

Se adoptó 5,56 $seg^{-1}$ como velocidad óptima para los estudios comparativos de viscosidad, ya que en estas condiciones se pueden apreciar las mayores diferencias entre los dos grupos, ajenas a factores inerciales. En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos de todos los parámetros estudiados.

Los resultados de la observación digitalizada de los agregados eritrocitarios se muestran en la Figura 1, en la cual se pueden observar patrones de agregación muy distintos entre ambos grupos. En general, en individuos normales, los agregados adoptan la forma de *rouleaux* (apilamiento de discocitos bicóncavos) que al enlazarse lateralmente se convierten en redes filamentosas más o menos reticuladas. En los pacientes con hipertensión los agregados son amorfos, irregulares, y se los conoce como *clusters* (agrupamiento de eritrocitos en forma desordenada, irreversible, que refleja una anormal interacción célula-célula). Estos resultados se vieron reflejados en el parámetro de forma ASP cuyos valores se presentan en la Tabla 1.

Para comparar los valores de *ASP* se aplicó el test t de Student, teniendo en cuenta que no se cumple la igualdad de variancia. Se concluye que el valor promedio de ASP es significativamente superior en los individuos hipertensos respecto de los normales (p = 0,00007).



A

B

**Figura 1.** Imagen digitalizada de los agregados eritrocitarios (X 400) provenientes de dos muestras diferentes. A: Agregados eritrocitarios esferoidales en muestras de pacientes hipertensos. B: Agregados de forma cilíndrica (*rouleaux*) en muestras de individuos normales.

Para comparar los valores de *viscosidades* se aplicó el test U de Mann-Whitney (por comparación de medianas), considerando que no se cumple la igualdad de variancia. De este estudio estadístico se concluye que no existen diferencias significativas en los valores de viscosidad plasmática cuando se com-

TABLA 1

VALORES DE ASP, FIBRINOGENO Y VISCOSIDAD DE SANGRE ENTERA, PLASMATICA Y RELATIVA EN INDIVIDUOS NORMALES E HIPERTENSOS (EXPRESADOS COMO MEDIA ± 1 DESVIO ESTANDAR)

| *Pacientes* | *ASP* | *Viscosidad relativa* | *Viscosidad plasmática* | *Viscosidad sangre entera* | *Fibrinógeno (mg/dl)* |
|---|---|---|---|---|---|
| Normales | 0,28 ± 0,12 | 3,28 ± 0,35 | 1,85 ± 0,3 | 7,157 ± 1,88 | 245 ± 40 |
| HTA | 0,69 ± 0,11 | 4,66 ± 0,62 | 1,80 ± 0,7 | 11,714 ± 3,58 | 265 ± 70 |

paran los correspondientes resultados en hipertensos y normales. Por otra parte, al comparar los valores de viscosidades relativas entre ambos grupos se encuentra que están levemente aumentados en los pacientes hipertensos ($p = 0{,}022927$). Al mismo tiempo, cuando se comparan los valores de viscosidad de sangre entera en ambos grupos, resulta que los mismos están significativamente aumentados en los pacientes hipertensos respecto de los normales ($p = 0{,}00446283$).

Para comparar los valores de *fibrinógeno* entre el grupo normal y el de pacientes hipertensos se aplicó el test estadístico t de Student, teniendo en cuenta que no se cumple la igualdad de variancia. Se concluye que el valor promedio de fibrinógeno en los pacientes hipertensos es superior que en los individuos normales ($p = 0{,}0063$).

## DISCUSION

Puede concluirse que en la hipertensión arterial se supone la existencia de diferentes vías y mecanismos que modifican la hemorreología o influyen en la misma a través del aumento de la resistencia periférica.[13,14] En esto participan los glóbulos rojos a través del aumento del hematocrito, la viscosidad y las anomalías de deformabilidad y agregación eritrocitarias.[15]

En el presente trabajo se intenta verificar la participación de los mecanismos postulados. Para ello se ha empleado una original técnica de estudio de agregación eritrocitaria denominada ASP (parámetro de forma de los agregados) junto con el análisis de la viscosidad y el fibrinógeno.

En los resultados obtenidos se observa que hay una diferencia estadísticamente significativa en la valoración de la agregación eritrocitaria entre hipertensos y normales. La aparición de agregados anómalos en forma de *clusters* en los hipertensos, sugiere una interacción aumentada entre glóbulos rojos.

Hones y colaboradores[16] demostraron que en los hipertensos existía un marcado aumento en la viscosidad sanguínea. En nuestro trabajo pudimos comprobar que, tanto la viscosidad de la sangre entera como la relativa muestran aumentos estadísticamente significativos. Si la viscosidad plasmática es similar en hipertensos y normales se debe considerar que el o los factores que determinan las modificaciones residen en los eritrocitos o en sus interacciones.

Varios trabajos han demostrado que el aumento de la viscosidad sanguínea y/o la formación de *rouleaux* condicionan una disminución de la oxigenación tisular que origina también un aumento en la resistencia periférica. Esto puede causar o bien aumentar la presión arterial[17].

También han sido demostrados cambios morfológicos y funcionales en los glóbulos rojos, los cuales determinan una menor deformabilidad de los mismos.[18] Los eritrocitos menos plásticos son los que originan mayor resistencia al flujo en la microcirculación, siendo además más rígidos y frágiles.[19]

Ditenfass[10] sugiere que los cambios hemorreológicos tienen un rol importante en la hipertensión arterial, tanto en las etapas iniciales como avanzadas. Para él, la presencia de viscorreceptores vasculares determinaría por su mal funcionamiento, incremento de la viscosidad y consecuentemente de la resistencia periférica. La existencia de estos receptores aún no ha sido demostrada cabalmente.

Considerando que en este trabajo se advierte un aumento estadísticamente pero no clínicamente significativo de los niveles de fibrinógeno, es posible suponer que las alteraciones reológicas observadas se deben a cambios en las membranas eritrocitarias, presumiblemente por desialinización de las mismas (disminución de ácido siálico), cambios fisicoquímicos de las mismas o de la carga eléctrica neta de superficie que pudieran determinar mayor atracción entre los glóbulos. Antes se mencionó que las modificaciones del *shear stress* originan cambios en la liberación y producción de sustancias vasoactivas endoteliales, lo que determina aumentos en la presión arterial y también expresión de genes comprometidos con el crecimiento celular y la consecuente hipertrofia de las paredes arteriolares.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo constituyen un nuevo aporte de la importancia de los cambios hemorreológicos en la hipertensión arterial.

Son muchos los interrogantes existentes aún, entre ellos:

- ¿Cuántos de los cambios hemorreológicos influyen en la hipertensión arterial?
- ¿Qué magnitud deben tener los mismos para ser trascedentes clínicamente?
- ¿No será la hipertensión arterial la que determina los cambios hemorreológicos?[20]
- ¿Son capaces los medicamentos hipotensores, al normalizar la presión arterial, de modificar sustancialmente los cambios hemorreológicos?
- ¿Existen otros factores hemorreológicos aún no conocidos?
- ¿Qué rol juegan las moléculas de adhesión (CD44 y otras) eritrocitarias y cuál es la influencia que ejercen sobre el endotelio?

Estudios futuros deberán contestar estos y otros interrogantes, para permitir un conocimiento cabal de la hipertensión y la hemorreología y permitir obtener fármacos capaces de tratar en forma integral esta patología tan frecuente.

## SUMMARY

*STUDY OF HEMORHEOLOGICAL PATTERNS ON ARTERIAL HYPERTENSION*

*During essential and secondary arterial hypertension it is possible to observe changes in microcirculation perfusion. These changes could be associated with a reduction in tissue oxygenation due to hemorheological changes such as an increase in blood viscosity or the formation of red blood cell (RBC) rouleaux which could increase the peripheral resistance and could cause or worsen arterial hypertension.*

*The main objective of the present work was to study modifications in blood viscosity, RBC aggregation and plasmatic fibrinogen and compare them between healthy subjects and patients with essential hypertension.*

*Blood samples were obtained from normal subjects (n = 40) and patients with essential hypertension (n = 31). Blood viscosity was measured with a cone-plate viscometer (Brookfield LDII+). The plasma fibrinogen concentration was determined by the Clauss method and RBC aggregate morphology was quantified using direct microscopic observation and numerical analysis of images. ASP (aggregation shape parameter) defined as the ratio of the area of the projected image to its square perimeter was calculated.*

*A comparison between these groups leads us to observe that both whole blood viscosity at 2,30 $s^{-1}$ shear rate ($p < 0.001$) and the relative viscosity ($p < 0.005$) are higher in the hypertensive group than in the control group. Plasma viscosity values showed no difference between both groups. ASP appears significantly higher ($p < 0.001$) in patients with hypertension ($0.69 \pm 0.11$) than in normal control subjects ($0.25 \pm 0.12$). RBC aggregation could be responsible for the high increase in apparent blood viscosity at low shear rates. The applied method is simple, direct and quantitative and provides a useful tool for measuring deviations of RBC aggregate morphology.*


## Bibliografía


1. Kaplan E: Clinical hypertension (4th ed.). Baltimore, Williams & Wilkins 1994.
2. Salama Benarroch L, Rubistein de Salama A, Bregni C: Correction of blood hyperviscosity in diabetes with microangiopathy by hematocrit reduction. Clin Hemorheol Microcirc 1989; 9: 559-568.
3. Picart C, Plau J, Galliano H y col: Blood low shear rate rheometry, influence of fibrinogen level and hematocrit on slip and migrational effects. Biorheology 1998; 35: 335-353.
4. Letcher R, Chien S, Pickering T y col: Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertension subjects. Am J Med 1981; 70: 1195-1202.
5. Yarnell J, Baker J, Sweetnan P: Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are mayor risk factors for ischemic heart disease. The Caerphily and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. Circulation 1991; 83: 836-844.
6. Nordot FJ, Seaman GV, Geamer N y col: Hemorheological profiles of diabetic stroke patients and diabetic individual at high risk for stroke. Clin Hemorheol Microcirc 1991; 11: 167-174.
7. Folkow B: Structural factors in primary and secondary hypertension. Hypertension 1990; 16: 89-101.
8. Pirelli A: Arterial hypertension and hemorheology. What is the relationship? Clin Hemorheol Microcirc 1999; 21: 157-160.
9. Gaisbock F: Die Bedeutung der blutdruchmessung fur die artliche praxis. Deutsch Arch Klin Med 1905; 83: 396-409ç
10. Ditenfass L: Hyperviscosity in hypertension. Sydney, Pergamon Press 1981.
11. Subcommittee Guidelines, 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens1999; 17: 151-183.
12. Chen S, Gavish B, Zhang S y col: Monitoring of erythrocyte aggregate morphology under flow by computerized image analysis. Biorheology 1995; 22: 487-496.
13. Wang B, Wang L, Deng Ch y col: Abnormalities of hemorheology and nailfold microcirculation in diabetes without retinopathy. Clin Hemorheol Microcirc 1991; 11: 237-242.
14. Longhini E, Agosti, Marazzini L: Haemorheology in hypertension. Clin Hemorheol 1986; 6: 567-576.
15. Stoltz J, Rasia R, Valverde J: Red blood cells aggregation and hemorheology. Rus J Biomech 1997; 1/2: 43-53.
16. Zannad F, Stoltz J: Blood rheology in arterial hypertension. J Hypertens 1992: 10 (suppl 5): S78-S79.
17. Rohde L, Clark T, Neaton J: Molecular intercellular adhesion and risks factors in cardiovascular diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1595-1599.
18. Turchetti V, Leoncini FC, Trabalzini L y col: Evaluation of erythrocyte morphology as deformability index in patients suffering diabetes. Correlation with blood viscosity and intraerythrocytic calcium. Clin Hemorheol Microcirc 1998; 18: 141-150.
19. Cicco G, Vicenti GD, Tarallo MS y col: Hemorheology in complicated hypertension. Clin Hemorheol Microcirc 1999; 21: 315-319.
20. Meiselman HJ: Hemorheologic alterations in hypertension: chicken or egg. Clin Hemorheol Microcirc 1999; 21: 195-200.


*Qué inmensa diferencia hay entre la barbarie natural, que es previa a toda forma de cultura, y la barbarie criminal, que aniquila la cultura.*

*HEBBEL*

# Efecto angiogénico de la inyección intramiocárdica de plásmido codificante para factor de crecimiento fibroblástico ácido recombinante humano en cerdos crónicamente isquémicos

HECTOR F. DEL VALLE*, GUSTAVO L. VERA JANAVEL*, MAURIZIO C. CAPOGROSSI†, CARLO GAETANO†, BARBARA ILLI‡, ELENA C. LASCANO*, JORGE A. NEGRONI*, RUBEN P. LAGUENS§, PATRICIA CABEZA MECKERT§, EDUARDO A. DULBECCO§, ABRAHAM CHOWJNIK§, JUAN M. TALAYNA§, JOSE P. WERBA*, LUIS A. CUNIBERTI*, VERONICA N. MARTINEZ*, ALBERTO J. CROTTOGINI*

**La angiogénesis terapéutica ha surgido como una alternativa prometedora para la cardiopatía isquémica. Numerosos estudios experimentales demostraron la eficacia de diversos factores angiogénicos. Sin embargo, el plásmido codificante para factor de crecimiento fibroblástico ácido no ha sido estudiado en la isquemia miocárdica crónica. Nuestro objetivo fue determinar su capacidad angiogénica en cerdos crónicamente isquémicos. El modelo animal consistió en la colocación quirúrgica de un oclusor coronario progresivo en la arteria circunfleja. A las tres semanas se realizaron los estudios basales de perfusión (SPECT-sestamibi) y de función (sonomicrometría) miocárdicas, en reposo y bajo estrés farmacológico (dipiridamol). Los animales isquémicos se randomizaron en dos grupos: a) tratado (inyección intramiocárdica del plásmido, n = 6); b) control (solución fisiológica, n = 7). Luego de 4 semanas, los cerdos tratados mostraron mayor densidad de vasos colaterales que los controles (5,1 ± 2 *vs* 1,9 ± 0,3 mm/mm$^3$, p < 0,001) en la zona isquémica, lo cual permitió que la perfusión y función regionales de estrés mejoraran significativamente sólo en los cerdos tratados. En conclusión, la inyección intramiocárdica de plásmido codificante para factor de crecimiento fibroblástico ácido en cerdos crónicamente isquémicos promueve una respuesta angiogénica que mejora significativamente la tolerancia al estrés en términos de perfusión y función miocárdicas.**

**Rev Fed Arg Cardiol 2002; 31: 74-81**

Aunque se han producido grandes avances en la prevención y el tratamiento de la cardiopatía isquémica, un número importante de pacientes sufren síntomas incapacitantes a pesar de la medicación y la revascularización por angioplastia o cirugía. En estos pacientes el desafío de mejorar el flujo sanguíneo hacia el órgano isquémico (miocardio, miembros inferiores) ha llevado a un extenso programa de investigación en el campo de la biología molecular, la farmacoterapia y el desarrollo de nuevas tecnologías. La angiogénesis terapéutica por terapia proteica o génica podría proveernos de un método potencial para promover el crecimiento vascular en el tejido isquémico.[1]

En los últimos años ha sido demostrada la eficacia angiogénica de la administración de diversos factores de crecimiento. No obstante, la mayoría de los trabajos se ha centrado en el uso de FGFb (*basic fibroblast growth factor*) o VEGF (*vascular endothelial growth factor*).[2,3] Los factores de crecimiento

* Universidad Favaloro.
† Laboratorio de Patologia Vascolare, Istituto Dermopatico dell'Immacolata. Roma. Italia.
‡ Laboratorio di Biologia Vascolare e Terapia Genica, Centro Cardiologico Monzino. Milán. Italia.
§ Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la Fundación Favaloro. Buenos Aires. Argentina.
*Dirección postal*: Alberto J. Crottogini. Universidad Favaloro. Solís 453. 1078 Buenos Aires. Argentina.
e-mail: crottogini@favaloro.edu.ar
Recibido: Noviembre de 2001
Aceptado: Diciembre de 2001

fibroblástico (FGF) pertenecen a la familia de péptidos con alta afinidad por la heparina[4], y los prototipos son el FGF ácido (FGFa) y el FGF básico (FGFb)[5]. Ambos son factores angiogénicos directos con propiedades mitogénicas y quimiotácticas en diferentes tipos celulares, además de las células endoteliales y del músculo liso vascular[6,7].

A diferencia del FGFb, los primeros datos experimentales con FGFa fueron controvertidos[8-13]. Los resultados positivos se lograron mediante el uso de sistemas de liberación prolongada o con la modificación de la proteína.[11-13] Con respecto a la administración de genes codificantes para FGFa, los vectores adenovirales demostraron ser eficaces, por ejemplo, en la reducción del área de riesgo luego de la oclusión coronaria aguda.[14] El uso de vectores plasmídicos ha sido estudiado únicamente en modelos de isquemia periférica[15], pero no en la isquemia miocárdica. Por lo tanto, en el presente trabajo estudiamos el efecto de la inyección intramiocárdica de plásmido codificante para FGFa recombinante humano (phFGFa) en un modelo porcino de isquemia miocárdica crónica.

## MATERIAL Y METODO

### Plásmido

El phFGFa está constituido por una región no codificante y otra codificante. Esta última, precedida por el *promotor/enhancer* del citomegalovirus, contiene: a) un gen quimérico constituido por la secuencia de la señal secretoria del FGF-4[16] seguido de la secuencia correspondiente al FGF ácido humano de 154 aminoácidos[4]; b) un intrón quimérico; c) una secuencia de poliadenilación (poli-A). El efecto angiogénico *in vivo* del gen recombinante descripto ha sido demostrado previamente[14,17], pero usando otros modelos animales y transfección mediante adenovirus.

### Preparación quirúrgica

Se utilizaron 30 cerdos de raza Landrace de 3 meses de edad y de aproximadamente 25 kg de peso. Los animales ingresaron al bioterio entre 10 y 15 días antes de la cirugía y fueron examinados por los veterinarios de la Universidad Favaloro y tratados de acuerdo con la "Guía para el Uso y Cuidado de Animales de Laboratorio" publicada por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (*NIH publication N° 85-23, revised 1996*).

Los cerdos fueron anestesiados con tiopental sódico endovenoso (20 mg/kg) y halotano al 3% en oxígeno, y sometidos a una toracotomía intercostal izquierda estéril a nivel del 4° espacio. Se disecó la arteria circunfleja (Cx) en su porción proximal y se colocó un oclusor coronario progresivo (Ameroid Constrictor, Research Instrument, Escondido, CA, USA).

En el área isquémica (visualizada por oclusión breve de la Cx) y en la normoperfundida se insertaron sendos microcristales ultrasónicos Doppler (fabricados en los laboratorios de la Universidad) para medir la función contráctil regional por sonomicrometría.[18] Para la ulterior definición precisa del período eyectivo del ciclo se fijó un par de electrodos electrocardiográficos en la pared libre del ventrículo derecho. Finalmente se exteriorizaron los cables por el espacio interescapular y se cerró el tórax por planos. Durante los tres días posteriores los cerdos recibieron cefalomicina (1 g) por vía intramuscular.

### Experimentos

A las 3 semanas de la primera operación se realizó el estudio basal de perfusión miocárdica (SPECT $Tc^{99}$-sestamibi) y el de función parietal en reposo y bajo estrés farmacológico (inyección de dipiridamol 0,56 mg/kg en bolo). La función mecánica se expresó como fracción de espesamiento parietal [(espesor sistólico - espesor diatólico)/ espesor diastólico] y la perfusión regional como porcentaje de actividad radiactiva respecto de la región mejor perfundida (considerada como 100%). La regionalización de la medición de perfusión se realizó usando el mapa polar provisto por la computadora, el cual divide al ventrículo izquierdo en 8 sectores de 3 segmentos cada uno (basal, medial y apical) (Figura 1).

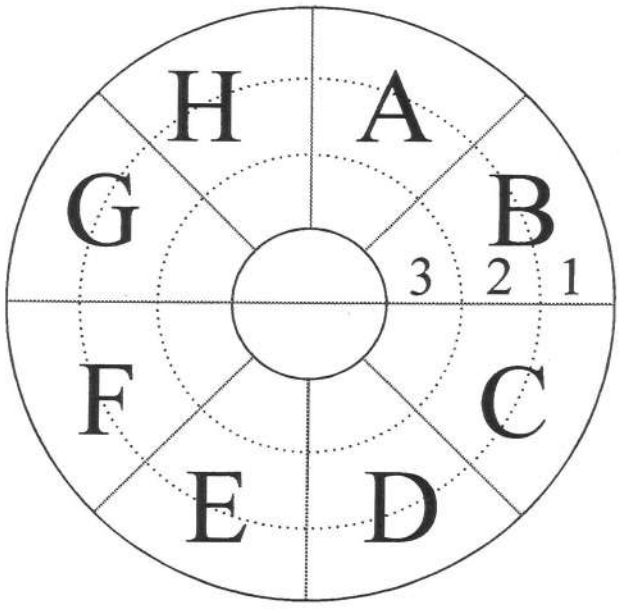



**Figura 1.** Mapa polar para el análisis de la perfusión parietal del ventrículo izquierdo por SPECT. Sectores H y A: anterior; B y C: lateral; D y E: inferior; F y G: septal. Segmentos: 1: basal; 2: medial; 3: apical.

Los cerdos que no mostraron déficit de perfusión fueron clasificados como no isquémicos y excluidos del estudio. Los animales isquémicos fueron distribuidos al azar en dos grupos y reoperados. El grupo tratado (n = 6) recibió 4 mg de phFGFa distribuidos en 10 inyecciones intramiocárdicas de 200 µl cada una, y el grupo control (n = 7) recibió 2 ml de solución salina con igual distribución. Las inyecciones se efectuaron en la zona basal y media de la cara anterior, lateral y posterior del ventrículo izquierdo. Es decir que las inyecciones abarcaron la zona propiamente isquémica (territorio de la circunfleja) y una parte de las zonas normoperfundidas correspondientes a los territorios de las arterias descendente anterior y posterior.

Cuatro semanas después se repitieron los estudios de perfusión y función en reposo y estrés. Se realizó a continuación una cinecoronariografía empleando las proyecciones correspondientes a los lechos de las coronarias descendente anterior y Cx (oblicua anterior derecha a 30°, oblicua anterior derecha a 30° y caudal a 20°, y oblicua izquierda a 45°). El grado de circulación colateral fue cuantificado usando el puntaje descripto por Rentrop y colaboradores[19].

Finalizada la angiografía se realizó el sacrificio (sobredosis de tiopental sódico con posterior inyección de cloruro de potasio) y la necropsia.

Para el estudio histológico se tomó un anillo muscular de 1 cm de espesor de la porción basal del ventrículo izquierdo y se fijó en una solución de formol al 10%. Este anillo fue subdividido luego en 6 zonas (Figura 2) que fueron incluidas en Histowax y teñidas con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson. Para la identificación del endotelio vascular se realizó inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales anti-factor de von Willebrand utilizando la técnica de biotina-estreptavidina.

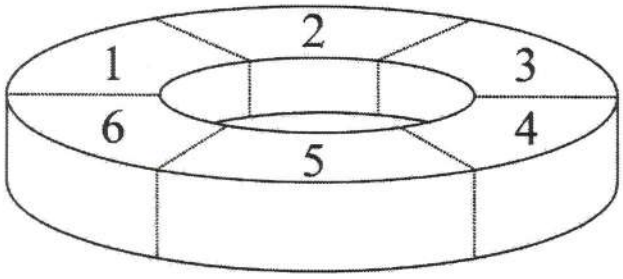



**Figura 2.** Rodaja de la porción basal del ventrículo izquierdo con las subdivisiones para el análisis histológico. 1: septum posterior; 2: pared posterior; 3: pared posterolateral; 4: pared lateral; 5: pared anterior; 6: septum anterior. Las áreas 3 y 4 se corresponden con los sectores C y B, respectivamente, de la Figura 1.

Seguidamente se obtuvieron cortes de 5 µm de espesor, en los cuales se calculó la densidad de longitud (DL) de colaterales de 20 a 100 µm de diámetro, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$DL\ (mm/mm^3) = 1/A \sum_{i=1}^{n} Ri = (R1 + R2 + R3 + \ldots R_n)/A$$

donde $A$ es el área total, $n$ es el número total de colaterales y $R$ es el cociente entre el diámetro mayor y el diámetro menor de cada uno de los vasos.[20,21]

El estudio de la expresión génica de FGFa se realizó mediante inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales anti-FGFa humano.

### Análisis estadístico

Las comparaciones apareadas y no apareadas se realizaron mediante el empleo del test de t correspondiente. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Los resultados se expresan como media ± SEM.

## RESULTADOS

La presencia de la proteína (FGFa humano) en células endoteliales fue demostrada mediante tinción inmunohistoquímica (Figura 3). Todos los controles fueron negativos. El análisis de los resultados de perfusión regional se circunscribió a la cara lateral (territorio de la Cx) que corresponde a los segmentos B y C basales de la Figura 1. La medición histológica de densidad de los vasos colaterales, en cambio, se realizó en todas las zonas del

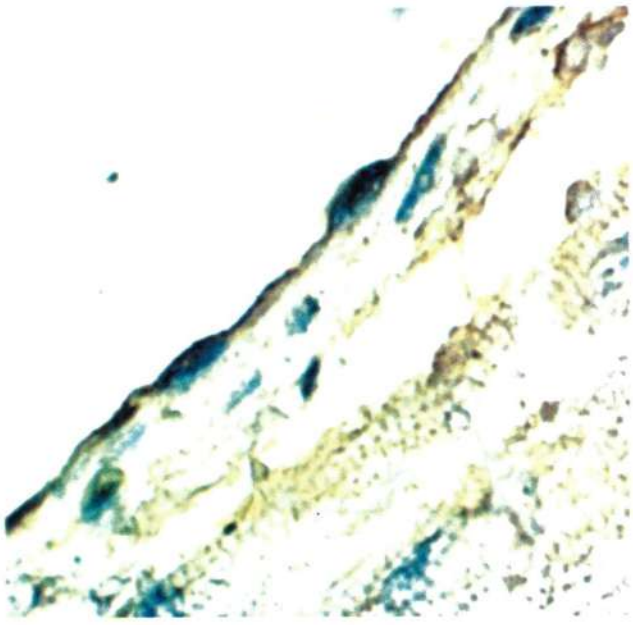


**Figura 3.** Corte histológico de un vaso colateral donde se observa una célula endotelial teñida con técnica inmunohistoquímica utilizando anticuerpos contra FGFa humano.

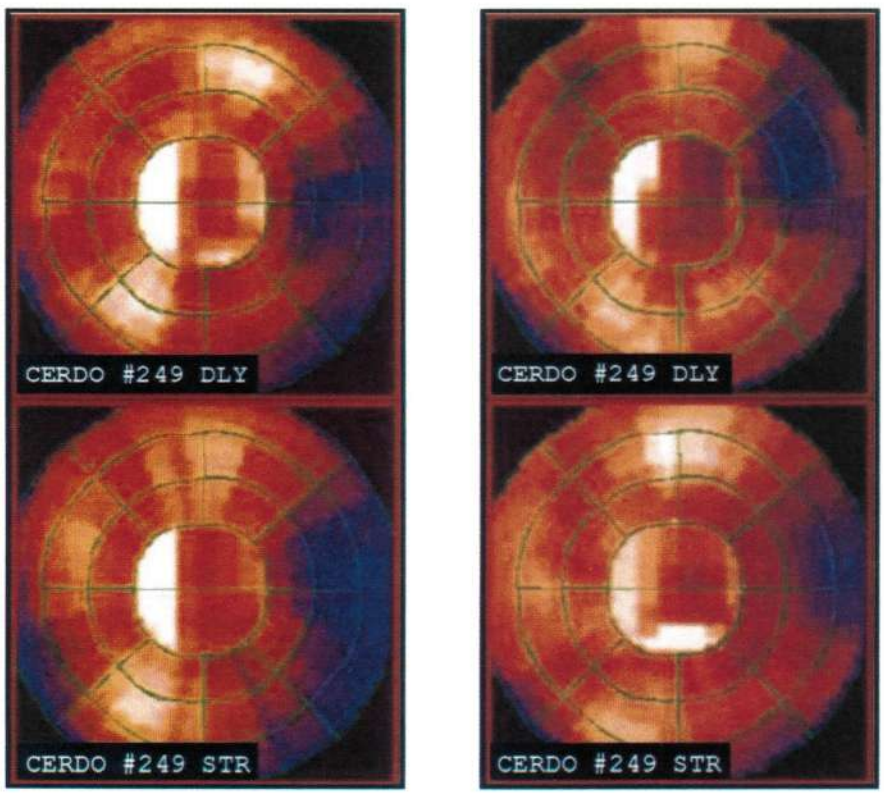



**Figura 4.** Mapas polares de un cerdo tratado. En el estudio postratamiento (panel B) se observa una mejoría de la perfusión con respecto al pretratamiento (panel A) tanto en reposo como en situación de estrés farmacológico.

anillo de ventrículo izquierdo extraído (Figura 2).

La Figura 4 muestra el estudio de perfusión antes y después de la inyección de phFGFa en un animal tratado. En el estudio pretratamiento (panel A), la captación del radioisótopo está disminuida en el territorio correspondiente a la Cx. Obsérvese que la hipoperfusión se hace más evidente durante el estrés farmacológico. En el panel B se observa que, a las 4 semanas del tratamiento con phFGFa, el defecto es menor y además no se incrementa con el estrés. El análisis grupal (Figura 5) reveló una mejoría de la perfusión de estrés luego del tratamiento sólo en el grupo tratado, donde la perfusión aumentó de un valor pretratamiento de 31 ± 2% a 45 ± 1% ($p < 0,002$) en el segmento B basal y de 44 ± 3% a 62 ± 3% ($p < 0,005$) en el segmento C basal. En el grupo control (panel A de la Figura 5) los valores postratamiento en los segmentos B y C basales (42 ± 6,2%

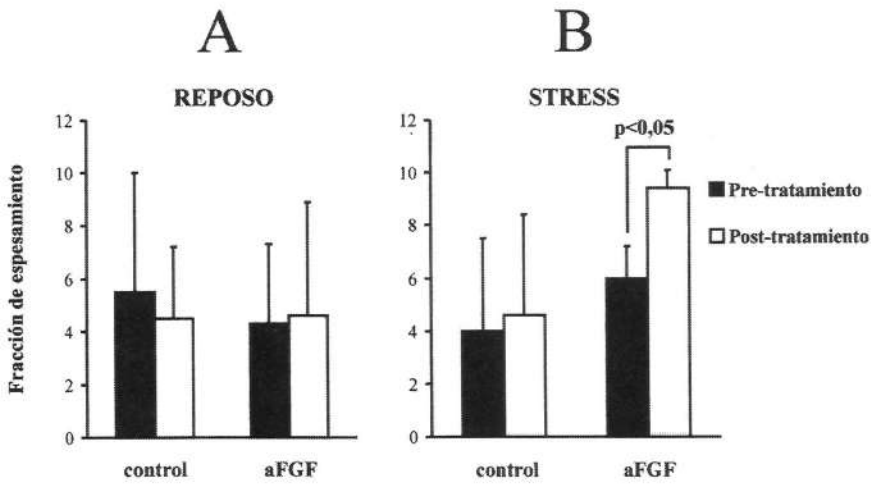



**Figura 5.** Perfusión del lecho de la circunfleja (segmentos basales de los sectores B y C del mapa polar) durante el estrés farmacológico. A diferencia de lo que ocurre en el grupo control (panel A), el grupo tratado (panel B) mejora significativamente su perfusión luego del tratamiento.

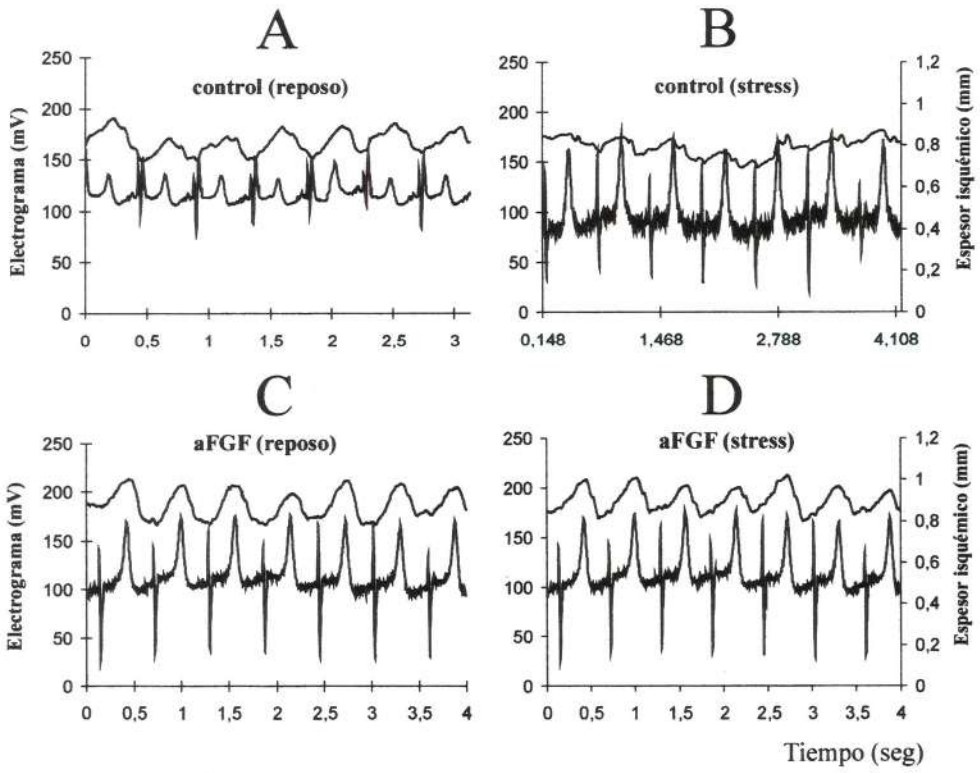



**Figura 6.** Engrosamiento parietal sistólico postratamiento en un cerdo control (paneles A y B) y uno tratado (paneles C y D). En los 4 paneles, el trazado superior corresponde a la señal de engrosamiento parietal sistólico y el inferior al electrograma epicárdico. En el cerdo control se observa una notable reducción de la motilidad con el estrés (panel B) con respecto al reposo (panel A). En el tratado, en cambio, la motilidad observada en reposo (panel C) no decae durante el estrés (panel D).

y 37 ± 3,4%, respectivamente), no fueron significativamente diferentes de los valores pretratamiento (38 ± 2,6% y 39 ± 3,5%, respectivamente, p = NS). Con respecto a la perfusión de reposo, ambos grupos demostraron una mejoría de los valores de perfusión a las 4 semanas del tratamiento con respecto a los valores pretratamiento.

La Figura 6 muestra la imagen postratamiento de la mecánica parietal de reposo y estrés en el área isquémica de un cerdo control y de uno tratado. En cada panel, el trazado superior es la señal sonomicrométrica de engrosamiento parietal sistólico y la inferior el electrocardiograma epicárdico que sirve para delimitar la fase sistólica del ciclo cardíaco.

En el cerdo control, el engrosamiento parietal sistólico observado en reposo (panel A) disminuye notoriamente (obsérvese la menor excursión de la señal) durante el estrés (panel B) indicando isquemia de esfuerzo en este animal. En el cerdo tratado, el engrosamiento sistólico de reposo (panel C) se mantiene durante el estrés (panel D) indicando que la angiogénesis desarrollada permite satisfacer las demandas metabólicas del esfuerzo. La Figura 7 muestra los resultados grupales del análisis de la fracción de espesamiento parietal. Se observa que durante el estrés farmacológico el grupo tratado

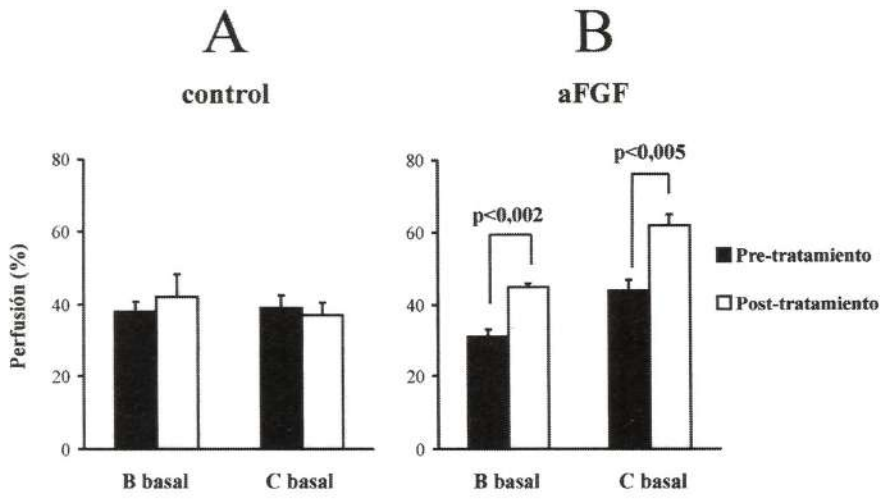



**Figura 7.** Fracción de engrosamiento sistólico en reposo (panel A) y estrés (panel B). Las únicas diferencias significativas entre el pretratamiento y el postratamiento aparecen en el grupo tratado en situación de estrés.

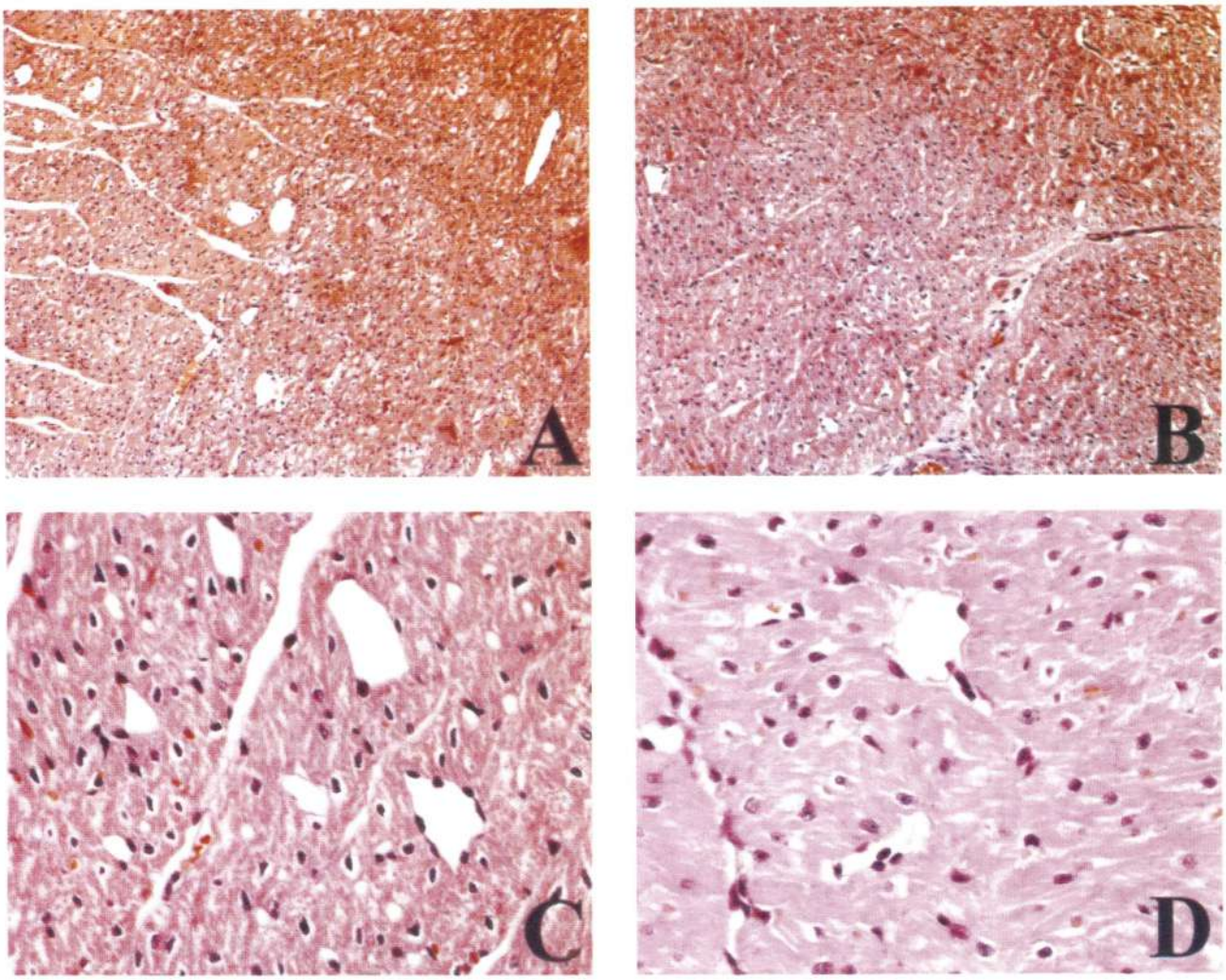



**Figura 8.** Cortes histológicos (50 X) que muestran la diferente densidad de los vasos colaterales en un cerdo tratado (panel A) y uno control (panel B). Los paneles C y D muestran los vasos de neoformación a mayor aumento (200 X) en un cerdo tratado.

mejora su función mecánica con respecto a los valores pretratamiento (9,4 ± 0,7% *vs* 6 ± 1,2%, p < 0,05), cosa que no ocurre en el grupo control (4,6 ± 3,8% *vs* 4 ± 3,5%, p = NS). En reposo, ninguno de los dos grupos muestra cambios luego del tratamiento (tratado: 4,6 ± 4,3% *vs* 4,3 ± 3%, p = NS; control: 4,5 ± 2,7% *vs* 5,5 ± 4,5%, p = NS).

La circulación colateral por cinecoronariografía, cuantificada mediante el índice de Rentrop, no mostró diferencias entre ambos grupos.

En el estudio histológico se evidenció, en los cerdos tratados con phFGFa, la importante prolifera-

TABLA 1
HISTOLOGIA MIOCARDICA
DENSIDAD DE LONGITUD (mm/mm³) DE COLATERALES INTERCORONARIAS

| | *Ventrículo izquierdo* | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Grupo* | *SP* | *Post* | *PL* | *Lat* | *Ant* | *SA* |
| Placebo | 4,1 ± 1 | 3,2 ± 0,5 | 2,1 ± 0,9 | 1,9 ± 0,3 | 2,3 ± 1 | 3,2 ± 1 |
| Tratado | 6,1 ± 0,9* | 4,2 ± 0,4* | 4,5 ± 0,3† | 5,1 ± 2‡ | 4,1 ± 0,8‡ | 6 ± 1* |

SP: septum posterior. Post: pared posterior. PL: pared posterolateral. Lat: pared lateral. Ant: pared anterior. SA: septum anterior.
*: p < 0,05. †: p < 0,01. ‡: p < 0,001 (grupo tratado *versus* grupo control)

ción de vasos intramiocárdicos que presentaban el típico aspecto de las colaterales intercoronarias porcinas[22], no sólo en las áreas isquémicas sino también en el resto del ventrículo izquierdo (Figura 8). El análisis grupal de la densidad de longitud de las colaterales de 20 a 100 µm de diámetro máximo confirmó la observación (Tabla 1). La presencia de diferencias significativas en todas las áreas estudiadas sugiere que la respuesta angiogénica luego de la inyección intramiocárdica de phFGFa no estuvo limitada al área isquémica.

## DISCUSION

Nuestro estudio demuestra que la inyección intramiocárdica de plásmido codificante para FGFa, en cerdos crónicamente isquémicos, induce la proliferación neovascular, lo cual produce una mejoría de la perfusión y de la función mecánica regionales, que se hace evidente durante el estrés farmacológico. Es interesante hacer notar que la mejoría en la perfusión de reposo estuvo presente en ambos grupos. Este hecho coincide con los hallazgos informados anteriormente por Roth y colaboradores[25], quienes demostraron que los cerdos, luego de la oclusión coronaria progresiva, desarrollan adaptativamente una circulación colateral suficiente para mantener niveles de flujo y función normales durante el reposo, pero *no* durante el ejercicio. En ese trabajo, los autores concluyeron afirmando que el modelo animal en cuestión es un análogo válido de la circulación colateral coronaria humana. En nuestros cerdos, la diferencia esencial entre un grupo y otro fue que si bien ambos mejoraron su perfusión en reposo, sólo el tratado preservó esta mejoría en el estrés. Intentando una extrapolación de estos resultados a la situación clínica, podríamos decir que el tratamiento indujo una mejoría de la tolerancia al esfuerzo. En otras palabras, los resultados serían equivalentes (si la extrapolación fuese válida) a un descenso en la clase funcional de la cardiopatía isquémica.

Además, otros parámetros elegidos para evidenciar el efecto del tratamiento no mostraron diferencias entre grupos o entre la situación previa y posterior al tratamiento. Ellos son la coronariografía y la función parietal en reposo. En lo que respecta a la angiografía, nuestro estudio difiere del trabajo de Mack y colaboradores[24], quienes encontraron un grado de circulación colateral mayor en cerdos tratados con adenovirus conteniendo el gen codificante para $VEGF_{121}$, respecto de los animales que recibieron placebo. Con la información disponible no es posible explicar esta discrepancia. Sólo cabe aclarar que ese grupo realizó las angiografías *ex vivo* (postmortem) y que la especie utilizada fue Yorkshire y no Landrace. Es importante hacer notar que el límite de resolución de la cinecoronariografía impide visualizar vasos con un diámetro menor de 200 µm, justamente aquellos que estaban aumentados en el grupo tratado. Por lo tanto, podemos afirmar que la mejoría observada en la perfusión y función de estrés se debería a la neoformación de vasos pequeños, no objetivables por cinecoronariografía.

Con respecto a la función parietal en reposo, creemos que no aumenta con el tratamiento sencillamente porque no es deficitaria. Las demandas metabólicas y mecánicas del reposo serían satisfechas con la perfusión y función existentes. En el esfuerzo, en cambio, el necesario incremento de la motilidad sólo se alcanzaría con la perfusión extra que resulta de la neovascularización lograda con el tratamiento angiogénico.

En conclusión, la inyección intramiocárdica de phFGFa en cerdos crónicamente isquémicos mejoró, luego de cuatro semanas, la perfusión y función regionales durante el estrés farmacológico, lo cual sugiere una disminución en la clase funcional de la isquemia inducida experimentalmente. Este resultado se corresponde con un marcado aumento de las colaterales intercoronarias de 20 a 100 µm de diámetro máximo, pero no de las colaterales macroscópicas.

## SUMMARY


### *ANGIOGENIC EFFECT OF INTRAMYOCARDIAL INJECTION OF PLASMID ENCODING RECOMBINANT HUMAN ACIDIC FIBROBLAST GROWTH FACTOR IN CHRONICALLY ISCHEMIC PIGS*

*Therapeutic angiogenesis has emerged as a promising alternative for ischemic heart disease. Several experimental studies have shown the efficacy of numerous angiogenic factors. However, the plasmid encoding acidic fibroblast growth factor has not been studied in chronic myocardial ischemia. Our aim was to assess its angiogenic capacity in chronically ischemic pigs. The animal model consisted in surgical positioning of an Ameroid occluder in the left circumflex artery. Three weeks later, baseline myocardial perfusion (SPECT-sestamibi) and function (sonomicrometry) were assessed at rest and under pharmacological challenge (dipiridamol). Ischemic pigs were randomized into 2 groups: a) treated (intramyocardial injection of plasmid, n = 6), and b) control (saline, n = 7). After 4 weeks, treated pigs showed higher collateral vessel density than controls (5.1 ± 2 mm/mm³ vs. 1.9 ± 0.3 mm/mm³, p < 0.001) in the ischemic zone, which allowed regional perfusion and function to improve significantly only in treated pigs. In conclusion, intramyocardial in-*

*jection of plasmid encoding acidic fibroblast growth factor in chronically ischemic pigs promotes an angiogenic response which significantly improves stress tolerance in terms of myocardial perfusion and function.*

**Agradecimientos**

Agradecemos a Julio Martínez y Fabián Gauna por la ayuda técnica y quirúrgica; a María Inés Besansón, Pedro Iguaín y Marta Tealdo por la asistencia veterinaria; y a Juan Mansilla, Juan Ocampo y Osvaldo Sosa por el cuidado y traslado de los animales.

## Bibliografía

1. Vera Janavel GL, del Valle HF. Lascano EC y col: Angiogénesis terapéutica en la cardiopatía isquémica. Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 245-261.
2. Narins CR, Topol EJ: Percutaneous myocardial revascularization and angiogenesis. *En*: Topol EJ (ed): Textbook of interventional cardiology (3rd ed). Philadelphia, Saunders 1999; pp 674-677.
3. Epstein SE, Fuchs S, Zhou YF y col: Therapeutic interventions for enhancing collateral development by administration of growth factors: basic principles, early results and potential hazards. Cardiovasc Res 2001; 49: 532-542.
4. Burgess WH, Maciag T: The heparin-binding (fibroblast) growth factor family of proteins. Ann Rev Biochem 1989; 58: 575-606.
5. Baird A: Fibroblast growth factors and their receptors. *En*: Rubanyi GM (ed): Angiogenesis in health and disease: basic mechanisms and clinical applications. New York, Marcel Dekker Inc 2000; pp 75-88.
6. Folkman J, shing Y: Angiogenesis. J Biol Chem 1992; 267: 10931-10934.
7. Slavin J: Fibroblast growth factors: at the heart of angiogenesis. Cell Biol Int 1995; 19: 431-444.
8. Banai S, Jaklitsch MT, Casscells W y col: Effects of acidic fibroblast growth factor on normal and ischemic myocardium. Circ Res 1991; 69: 76-85.
9. Unger EF, Banai S, Shou M y col: A model to assess interventions to improve collateral blood flow: continuous administration of agents into the left coronary artery in dogs. Cardiovasc Res 1993; 27: 785-791.
10. Unger EF, Shou M, Sheffield CD y col: Extracardiac to coronary anastomoses support regional left ventricular function in dogs. Am J Physiol 1993; 264: H1567-H1574.
11. Schlaudraff K, Schumacher B, Specht BU y col: Growth of new coronary vascular structures by angiogenic growth factors. Eur J Cardiothorac Surg 1993; 7: 637-641.
12. Sellke FW, Li J, Stamler A y col: Angiogenesis induced by acidic fibroblast growth factor as an alternative method of revascularization for chronic myocardial ischemia. Surgery 1996; 120: 182-188.
13. Lopez J, Edelman E, Stamler A y col: Angiogenic potential of perivascularly delivered acidic fibroblast growth factor in a porcine model of chronic myocardial ischemia. Am J Physiol 1998; 274: H930-H936.
14. Safi J Jr, DiPaula AF Jr, Riccioni T y col: Adenovirus-mediated acidic fibroblast growth factor gene transfer induces angiogenesis in the nonischemic rabbit heart. Microvasc Res 1999; 58: 238-249.
15. Tabata H, Silver M, Isner JM: Arterial gene transfer of acidic fibroblast growth factor for therapeutic angiogenesis in vivo: cretical role of secretion signal in use of naked DNA. Cardiovasc Res 1997; 35: 470-479.
16. Delli-Bovi P, Curatola AM, Newman KM y col: Processing, secretion, and biological properties of a novel growth factor of the fibroblast growth factor family with oncogenic potential. Mol Cell Biol 1988; 8: 2933-2941.
17. Mühlhauser J, Pili R, Merrill MJ y col: In vivo angiogenesis induced by recombinant adenovirus vectors coding either for secreted or nonsecreted forms of acidic fibroblast growth factor. Hum Gene Ther 1995; 6: 1457-1465.
18. Hartley CJ, Latson LA, Michael LH y col: Doppler measurement of myocardial thickening with a single epicardial transducer. Am J Physiol 1983; 245: H1066-H1072.
19. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H y col: Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. J Am Coll Cardiol 1995; 5: 587-592.
20. Anversa P, Capasso JM: Loss of intermediate-size coronary arteries and capillary proliferation following left ventricular failure in rats. Am J Physiol 1991; 260: H1552=H1560
21. Adair TH, Wells ML, Hang J y col: A stereological method for estimating length density of the arterial vascular system. Am J Physiol 1994; 266: H1434-H1438.
22. Schaper W: Control of coronary angiogenesis. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl C): 66-68.
23. Roth DM, Maruoka Y, Rogers J y col: Development of coronary collateral circulation in left circumflex ameroid-occluded swine myocardium. Am J Physiol 1987; 253: H 1279-H1288.
24. Mack CA, Patel SR, Schwartz EA y col: Biologic bypass with the use of adenovirus-mediated gene transfer of the complementary deoxyribonucleic acid for vascular endothelial growth factor 121 improves myocardial perfusion and function in the ischemic porcine heart. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115: 168-177.

*Ningún verdadero gran hombre se ha quejado de falta de oportunidades.*

*EMERSON*

REVISION

# Innovaciones en el estudio de la perfusión miocárdica

AMALIA M. PEREZ*, GERARDO ZAPATA†, JORGE LOPEZ†

**En las últimas décadas, la cardiología ha experimentado importantes cambios a los que los estudios de perfusión miocárdica no estuvieron ajenos. Los avances tecnológicos, tanto en *hardware* como en *software*, permitieron dar repuestas a los nuevos interrogantes que se planteaban desde la cardiología clínica. Con la aparición de trazadores de otras características fue posible obtener imágenes con mayor descripción de los procesos fisiopatológicos. La implementación de controles de calidad en los laboratorios de medicina nuclear permite establecer parámetros de confiabilidad. Sin embargo, y a pesar del sostenido crecimiento observado en la utilización de estudios radionucleares, los mismos no son explotados en toda su potencialidad. El objetivo del presente trabajo es revisar las innovaciones logradas en el área de manera que puedan ser utilizadas en la práctica clínica diaria.**

**Rev Fed Arg Cardiol 2002; 31: 82-90**

Los primeros estudios de perfusión miocárdica con radoisótopos se realizaron a principios de la década de los 70[1], momento a partir del cual la cardiología ha recorrido un largo y fructífero camino. Hemos sido testigos de cambios en las características poblacionales, de una profundización en el conocimiento de la fisiología y la fisiopatología vascular, del descubrimiento del óxido nítrico y la función endotelial, del desarrollo de nuevas drogas trombolíticas (desde la STK hasta el tnk tpa), de nuevas terapias coadyuvantes, como los inhibidores IIbIIIa (tirofiban, abciximab, etc.) y de la implementación exitosa de nuevos procedimientos de revascularización endovascular. Los estudios de perfusión no estuvieron ajenos a estos cambios y fue así como, desde los días de las primeras imágenes planares con $^{201}$Tl, la tecnología se orientó en el sentido de dar respuesta a los nuevos desafíos generados desde la cardiología clínica. El primer gran avance tecnológico se produjo con la aparición en el mercado de equipos tomográficos denominados SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) que permitieron una estimación mucho más precisa y confiable de la perfusión miocárdica. A partir de ese momento continuaron las innovaciones en el hardware y el software de los SPECT, que modificaron radicalmente la calidad de sus imágenes. Equipos de más de un cabezal, con sofisticados sistemas de corrección por atenuación, algoritmos de cuantificación y adquisiciones de las imágenes tomográficas sincronizadas con la señal del ECG (GSPECT) posibilitaron un salto cuali y cuantitativo en el análisis de la perfusión. Nuevos trazadores marcados con $^{99m}$Tc, como son el sestamibi y el tetrosfomin, permitieron la utilización de un isótopo de mayor calidad en la cardiología nuclear. Ultimamente, con el desarrollo de equipos capaces de adquirir imágenes, tanto con los isótopos tradicionales como con los de reconocimiento biológico (sistemas híbridos y el PET o *positron emission tomography*) hemos llegado a un grado de máxima precisión y eficiencia largamente esperados. Sin embargo, la rapidez de los cambios, asociada a una inadecuada y tal vez insuficiente comunicación entre diferentes especialidades, ha creado un contexto de difícil acceso a la medicina nuclear de última generación. Esto priva a cardiólogos y pacientes, en mayor medida, de la información que esta modalidad puede aportar actualmente, a diferencia de los anacrónicos estudios de hace 30 años. El propósito de la presente revisión es brindar un panorama sobre las nuevas for-

* Escuela de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de San Martín.
† Servicio de Medicina Nuclear del Instituto Cardiovascular de Rosario.
*Dirección postal*: Instituto Cardiovascular de Rosario.

mas de estudio de la perfusión miocárdica, incluyendo las innovaciones tecnológicas disponibles hoy día.

Los avances obtenidos en los estudios de perfusión se basan, fundamentalmente, en cuatro aspectos: 1) nuevos trazadores; 2) innovaciones tecnológicas en los sistemas de imágenes; 3) nuevos *softwares*; 4) implementación efectiva de programas de control de calidad.

## 1. Radiotrazadores capaces de evaluar los procesos de intercambio y retención celular

Los agentes de perfusión miocárdica se desarrollaron sobre la base del conocimiento de los procesos de acumulación celular y los mecanismos de retención. Para describir claramente la fisiología del tejido miocárdico, los radiotrazadores deben tener algunas propiedades básicas: a) *uptake* o captación miocárdica proporcional al flujo sanguíneo; y b) capacidad para mostrar diferencias en variaciones mínimas de flujo cuando se adquiere la imagen de dicha distribución, a fin de determinar la presencia, extensión y severidad de áreas patológicas.

Es importante recordar que estos radiotrazadores deben atravesar la pared capilar, el espacio intersticial y la membrana de la célula, antes de llegar a un equilibrio intracelular. Por ese motivo es que diversos trastornos anatómicos o funcionales a nivel de la membrana, como pueden ser una inadecuada producción de energía o un defecto en su utilización (ya que los mecanismos involucrados en los transportes transmembrana se realizan con gasto energético) pueden modificar la captación del trazador. En otra escala, la obstrucción a nivel de los vasos epicárdicos o de la microcirculación puede ocasionar una disminución de la captación celular del trazador por una disminución del flujo.

De los isótopos mencionados en la Tabla 1, el $^{201}Tl^{+}$ fue el marcador de flujo análogo del $K^{+}$ más difundido durante muchos años. Aunque actualmente sigue siendo de mucha utilidad, el $^{99m}Tc$ se muestra como un isótopo más atractivo por razones de carácter técnico y logístico. El $^{99m}Tc$-hexa-2-methoxyisobutil-isonitrilo ($^{99m}Tc$-sestamibi), uno de los más utilizados, se comporta como una microesfera dentro del flujo coronario y su captación se correlaciona directamente con él. Debido a su rápida eliminación permite ser administrado en dosis mayores que el $^{201}Tl^{+}$, por lo que se obtienen imágenes más adecuadas para efectuar un análisis cuantificado de las mismas. Por otro lado, el $^{99m}Tc$-sestamibi puede ser almacenado y utilizado de acuerdo con las demandas del laboratorio, a diferencia del $^{201}Tl^{+}$, que en nuestro medio es importado debido a la falta de ciclotrones capaces de producirlo, con los incovenientes que ello origina. La disponibilidad inmediata de $^{99m}Tc$-sestamibi ha permitido la inclusión de los estudios de SPECT en el *triage* diagnóstico de las unidades de dolor de pecho, demostrando ser costo-efectivo. Otros compuestos marcados con $^{99m}Tc$ son el $^{99m}Tc$-teboroxina y compuestos difosfínicos como el tetrofosmín, Q12

TABLA 1

CARACTERISTICAS FISICAS DE LOS ISOTOPOS MAS COMUNMENTE UTILIZADOS EN LA ACTUALIDAD Y ALGUNOS DE LOS RADIOFARMACOS CORRESPONDIENTES

| *Isótopo* | *Compuesto* | *Vida media aproximada* | *Energía aproximada de interacción (KeV)* |
|---|---|---|---|
| | **Emisores de fotones** | | |
| $^{99m}$TC-sestamibi<br>$^{99m}$Tc-teboroxina<br>$^{99m}Tc$ | $^{99m}$Tc-tetrofosmín<br>$^{99m}$Tc-Q12<br>$^{99m}$Tc-Q3 | 6 horas | 140 |
| $^{201}Tl$ | $^{201}$Tl-clorohidrato de Tl | 73 horas | 68-80 (90%), 167 (10%) |
| | **Emisores de positrones** | | |
| $^{13}N$ | $^{13}N$-$Nh_3$ | 10 minutos | 511 |
| $^{15}O$ | $^{15}O$-$H_2O$ | 2 minutos | 511 |
| $^{11}C$ | $^{11}$C-palmitato | 20 minutos | 511 |
| $^{18}F$ | [$^{18}$F]FDG | 110 minutos | 511 |

y Q3, que lamentablemente no se encuentran disponibles en nuestro mercado.

Los radiotrazadores emisores de positrones se han transformado en un capítulo fundamental de la Medicina Nuclear (MN) a partir de la comprensión cada vez más profunda de su importancia en la caracterización de fenómenos biológicos. La especificidad de la información que brindan las imágenes de su biodistribución están transformándolos en una herramienta imprescindible en áreas altamente específicas, una de las cuales es la cardiología nuclear. El principal inconveniente es que, debido a su corta vida media ($T_{1/2}$) deben ser utilizados inmediatamente después de su producción. Algunos de ellos, cuyas $T_{1/2}$ oscilan entre 2 y 20 minutos deben ser producidos en el mismo servicio, por lo que se debe disponer de un ciclotrón hospitalario. Otro emisor de positrones, el $^{18}F$, tiene una $T_{1/2}$ de 110 minutos, por lo cual puede ser trasladado, aunque sea a distancias pequeñas, desde su centro de producción hasta un servicio de MN. El $^{18}F$, si bien es un trazador de metabolismo y no de flujo, brinda importantísima información complementaria en los estudios de viabilidad miocárdica.

El principio de detección de los emisores de positrones es diferente al de los emisores de fotones, por lo cual se ha desarrollado un equipo específico denominado PET. Las características de estos radioisótopos y la altísima calidad del PET hacen posible medir el flujo coronario en ml/mgr/seg con las consiguientes implicaciones diagnósticas y terapéuticas, además de ser una herramienta inestimable en la investigación de diversos mecanismos fisiopatológicos.

Lamentablemente, la tecnología de la detección de positrones con el PET es compleja y costosa. Con el fin de que una mayor cantidad de público pueda acceder a ella se ha desarrollado un equipo más simple que permite la detección tanto de emisores de fotones como de positrones. Son los denominados sistemas híbridos (SH). No tienen la excelencia del PET pero sus indicadores de calidad son altos y, por otro lado, ofrecen la misma información fisiológica o metabólica que los estudios obtenidos en el PET, pues pueden operar con los mismos isótopos.

El $^{18}F$ es utilizado como agente metabólico, análogo de compuestos donde las ligaduras C-H o C-OH pueden ser reemplazadas por C-$^{18}F$. El más conocido de ellos es el 2-Deoxy-2Fluor-D-Glucosa marcado con $^{18}F$($[^{18}F]$FDG). Es un trazador que una vez captado por las células es utilizado para tener información respecto de su estado metabólico. Por su amplia aplicación en diversas áreas de la MN (cardiología, oncología, neurología, etc.) ha sido llamada *la molécula del milenio*[2].

## 2. Innovaciones tecnológicas en los sistemas de imágenes

Los equipos generadores de imágenes tomográficas en MN son: el SPECT, los SH y el PET. Cada uno de ellos tiene características propias y otras comunes entre sí (Tabla 2). Están sujetos a procesos constantes de innovación tecnológica, en la búsqueda de mejorar los sistemas, minimizar la presencia de distorsiones en las imágenes, simplificar su utilización y abaratar costos de operación, instalación y mantenimiento.

### *2.1. SPECT de múltiples cabezales*

El cabezal es la parte del equipo destinada a captar y analizar la radiación proveniente del paciente. Ella constituye la información con la cual el resto del sistema genera la imagen. Aunque la cantidad de información es de vital importancia para la calidad de las imágenes obtenidas, ésta es siempre menor que la necesaria debido a limitaciones en la dosis del isótopo administrado y al tiempo máximo que puede durar un estudio en relación con las posibilidades del paciente.

Con el fin de aumentar dicho parámetro sin modificar los restantes mencionados es que se han de-

TABLA 2

CUADRO COMPARATIVO DE ALGUNAS DE LAS CARACTERISTICAS (CUANTITATIVAS Y CUALITATIVAS) DE LOS SISTEMAS FORMADORES DE IMAGENES TOMOGRAFICAS EN MN*

| | *SPECT* | *Sistemas híbridos* | *PET* |
|---|---|---|---|
| Isótopos | fotones | fotones y positrones | positrones |
| Resolución espacial intrínseca (mm) | > 6-7 | 3-5 | 3-5 |
| Sensibilidad (cpm/microCi) | 300 | 90 | 2300 |
| Corrección de atenuación | Aproximada o fuentes de transmisión | | Fuentes de transmisión |
| Complejidad de operación | Baja | Mediana | Alta |

* Por la amplia gama de opcionales que ofrece cada sistema, las estimaciones de costo y posibilidades deben ser tomadas sólo como parámetros de referencia.

sarrollado SPECT con más de un cabezal. Giran en torno del paciente dos, tres o cuatro de ellos, adquiriendo simultáneamente y enviando la información a una computadora para ser integrada en un único estudio. Por razones de precio y versatilidad, los SPECT de dos cabezas son los más difundidos. Existen modelos que permiten colocar los cabezales a noventa grados entre sí y que son específicos para los estudios cardiológicos.

### *2.2. Fuentes de transmisión*

La radiación que llega al detector, ya sea en estudios obtenidos con emisores de fotones o positrones, ha sido atenuada por los tejidos que atravesó desde su producción dentro del paciente. A diferente densidad y grosor de materia atravesada, diferente es la intensidad del haz que llega al detector. En los estudios cardíacos, éste es un factor limitante de mucho peso en la exactitud y eficiencia de la imagen para describir la concentración de actividad en los tejidos[8]. El problema más marcado en el caso de pacientes femeninas con mamas de gran tamaño y densidad que afectan la llegada al detector de información especialmente proveniente de las paredes anterior y lateral del ventrículo izquierdo (VI), generando artefactos que simulan áreas de hipoperfusión. En los hombres, la interposición del diafragma genera artefactos por atenuación de la radiación proveniente de la cara inferior, simulando un área de hipoperfusión en ese territorio. En ocasiones, diferenciar un artefacto por atenuación de cara anterior en las mujeres o de cara inferior en los hombres, de una verdadera situación de hipoperfusión por isquemia miocárdica, resulta un verdadero desafío diagnóstico.

Desde hace tiempo los equipos tienen incorporados algoritmos de corrección de este fenómeno. Sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado corregir totalmente el problema, dado que para hacerlo exactamente es necesario conocer la distribución espacial de la actividad en todos los tejidos y la estructura anatómica de cada paciente en particular[6].

Basándose en la idea fundamental de la radiología, que es la determinación de la estructura anatómica a partir de la atenuación diferencial de un haz de radiación por parte de los tejidos, los equipos de última generación suelen incluir una fuente externa de radiación. La misma (fuente de transmisión) gira alrededor del paciente solidaria con el cabezal y efectúa un estudio análogo a los radiológicos (estudio de transmisión). Se determina así un mapa de corrección de atenuación que se utiliza para corregir el fenómeno en el estudio de emisión obtenido a partir de la concentración del radiofármaco alojado en los tejidos. Se logró así corregir la influencia de la atenuación de manera exacta para cada individuo, lo que se tradujo en una marcada diferencia en las imágenes modificando sustancialmente los diagnósticos (Figuras 1 y 2)[9,10].

### *2.3. Sistemas detectores de positrones*

Los positrones son partículas con igual masa que el electrón e igual carga, pero de sentido contrario. Los emisores de positrones emiten estas partículas en el marco de una reacción nuclear. Cuando salen del núcleo y encuentran un electrón, se produce un fenómeno conocido como "aniquilación", producto del cual desaparecen ambas partículas y se emiten dos rayos gamma dirigidos en sentidos opuestos entre sí. Los sistemas detectores de positrones registran esos dos fotones, que tienen la característica principal de tener una energía de 511 KeV cada uno (Figura 3).

Los detectores opuestos aceptan solamente los fotones que inciden simultáneamente sobre ellos y los procesan. Los que inciden separados en el tiempo o las incidencias únicas no son computadas. La electrónica de esta forma de detección recibe el nombre de "circuitos de coincidencia" y forma parte tanto en el PET como en los SH.

Existe la posibilidad de efectuar estudios con positrones con SPECT sin circuitos de coincidencia equipados con colimadores especiales. El hecho de que operen con un único detector contribuyen a que tengan menor sensibilidad, parámetro de por sí crítico en los SH, motivo por el cual no son considerados en esta revisión.

#### *2.3.1. PET*

El PET es un conjunto de anillos concéntricos conteniendo cada uno de ellos igual número de pequeños detectores en su periferia. Cada detector es puesto en coincidencia electrónica con un grupo de detectores enfrentados, de manera tal que es posible tener una alta sensibilidad de detección y, en consecuencia, imágenes con una mayor estadística de conteo (Figura 4). La alta estadística de sus imágenes, la calidad de los cristales detectores (que no son los mismos que en los SPECT) y la excelencia de su electrónica, convergen para ofrecer las imágenes de mayor calidad en esta modalidad[10,11].

#### *2.3.2. Sistemas híbridos*

Son sistemas diseñados para realizar estudios tomográficos, tanto con emisores de fotones (por ejemplo, $^{201}$Tl o $^{99m}$TC) como de positrones (por ejemplo, $^{18}$F). Por los principios físicos de la detección de los emisores de positrones, estos sistemas son todos de doble cabezal posicionado a 180° entre sí. Tienen el beneficio de su versatilidad, pero sus imágenes son de menor calidad que las obteni-

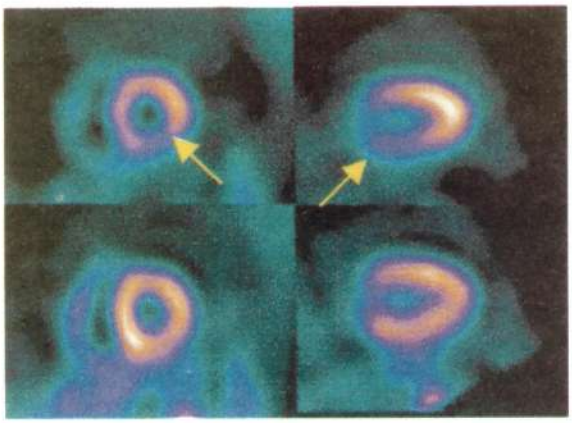


**Figura 1.** Cortes homólogos del eje corto y del eje largo horizontal de un estudio sin corregir donde puede observarse un área aparente de hipoperfusión inferior (flecha) (arriba). Desaparición del supuesto defecto luego de la aplicación de la corrección de atenuación mediante fuentes de transmisión (abajo).

das con el PET. Esto se debe, fundamentalmente, a su baja sensibilidad (Tabla 2) originada en la geometría de los sistemas detectores, en razón de que hay un ángulo de emisión que no es interceptado por los mismos (Figura 4).

La limitación de este parámetro restringe el uso de positrones en particular al $^{18}F$, ya que debido a las características de su biodistribución, tanto el $^{82}Rb$ o la $^{13}N$–$NH_3$ requieren de un sistema de mayor sensibilidad como el PET. Sin embargo, es bueno recordar que al establecer una escala de calidad entre ambos equipos se está comparando un sistema diseñado originalmente para investigaciones con otro que fue concebido para ser utilizado en la rutina de estudios clínicos. Los SH permiten acceder a la fundamental información ofrecida por los emisores de positrones al mismo tiempo que se cuenta con un equipo capaz de adquirir estudios con isótopos convencionales[12-15].

## 3. Nuevos *softwares*

### *3.1. Adquisiciones tomográficas sincronizadas con el ciclo cardíaco*

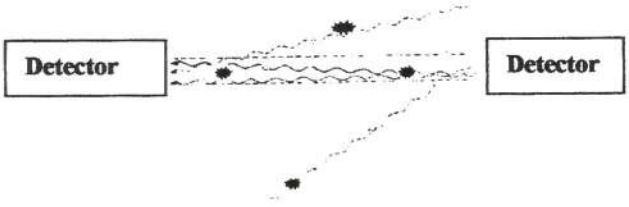



**Figura 3.** Principio de detección de positrones

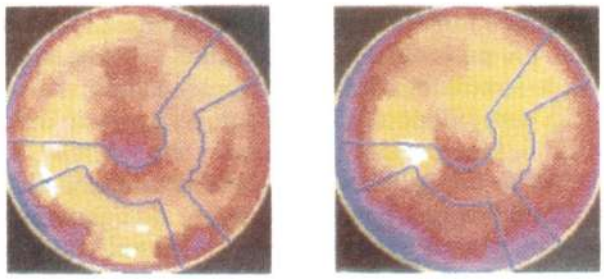


**Figura 2.** Mapa polar de un estudio de perfusión. Sin corregir el fenómeno de la atenuación (izquierda). Corregido con fuentes de transmisión (derecha). En la escala de colores en la que están presentados los estudios, el color rojo indica más captación que el color amarillo.

Con el desarrollo de computadoras de gran cantidad de memoria y ordenadores de alta velocidad se hizo posible adquirir, procesar, analizar y cuantificar imágenes de GSPECT que permiten profundizar la interpretación de la perfusión miocárdica[3,4].

La información concerniente al estado de la función ventricular es de fundamental importancia en la evaluación y pronóstico de pacientes con enfermedad coronaria y juega un papel relevante en la toma de decisiones. Hasta la aparición del GSPECT, la única posibilidad de conocer la perfusión y la función ventricular era mediante dos estudios separados, esto es, SPECT y ventriculograma radioisotópico o ecocardiograma 2D.

Los estudios de SPECT no sincronizados con ECG muestran bajo contraste y pobre resolución de la pared ventricular, debido a que las imágenes se adquieren en diferentes etapas del ciclo cardíaco y son procesadas sin considerar esa circunstancia. Actualmente, el GSPECT permite obtener toda la información de perfusión y función en un solo estudio, brindando con precisión la fracción de eyección, la motilidad parietal, el engrosamiento sistólico y el cálculo de los volúmenes intraventriculares.

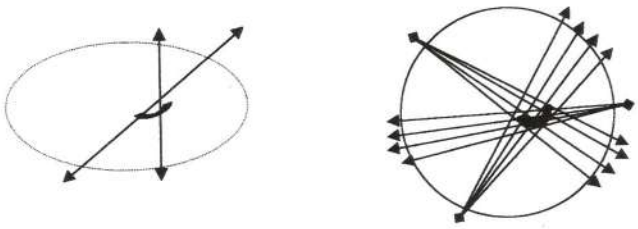


**Figura 4.** Esquema del principio de detección por coincidencia. Sistema híbrido (izquierda). El área punteada muestra la zona en que hay ausencia de detectores, con la consiguiente baja en la sensibilidad del sistema. PET (derecha). La presencia de detectores a lo largo de la periferia circular permite adquirir en todos los ángulos constantemente. En el esquema se observa sólo un anillo de detectores.

Permite distinguir entre la presencia de un defecto fijo de perfusión o un artefacto producido por la atenuación, comparando las imágenes de fin de sístole y de fin de diástole. Se determina así con mayor precisión la existencia de tejido viable, dado que su presencia está determinada tanto por la captación del radiofármaco como por la motilidad parietal. El impacto clínico que deviene del conocimiento del estado de la perfusión y función ventricular es muy amplio y está más allá del objetivo de la presente revisión[5-7].

### *3.2. Cuantificación*

La cuantificación de imágenes médicas posibilita diagnósticos objetivos, independientes del operador, por lo cual se reduce significativamente la variabilidad inter e intraobservador. En las imágenes de MN la cuantificación permite obtener información no contenida aparentemente en las mismas, como ser la fisiología o el metabolismo de determinado órgano o sistema a partir de determinar la concentración del radiofármaco en función de la densidad de información de la imagen. Esta forma es la llamada "cuantificación absoluta", a diferencia de la "cuantificación relativa", que compara densidades de información de diferentes partes de la imagen. Sólo los PET de alta calidad, efectuando estudios muy específicos, permiten la cuantificación absoluta. Los SPECT y SH generan imágenes de alta calidad, en los que sólo es posible la cuantificación relativa.

Los denominados "mapas polares" constituyen un ejemplo muy conocido de esta última forma de cuantificación. Son una representación gráfica simultánea de los cortes según el eje corto de un estudio de perfusión miocárdica. El ápice del VI ocupa el centro y los sucesivos cortes se ubican de manera concéntrica, uno a continuación del otro, hasta que en la periferia queda ubicado el corte de la base. La figura tiene superpuesta la imagen de diámetros que generan sobre cada corte igual cantidad de segmentos. La información contenida en cada segmento se compara con un mapa polar generado a partir de estudios de un grupo de pacientes con baja probabilidad de enfermedad coronaria (Figura 5). De dichas comparaciones, en base a criterios estadísticos, surge la existencia o no de zonas patológicas discriminadas según extensión y severidad de la lesión. En el año 1985 se desarrolló el primer programa en el Cedars-Sinaí Medical Center para la evaluación de la perfusión miocárdica con $^{201}$Tl.[16] Cuatro años más tarde se desarrolló, en un proyecto conjunto entre el Cedars-Sinai Medical Center y la Emory University un nuevo programa de cuantificación, sobre la base de los mapas polares, pero en esta oportunidad para $^{99m}$Tc-sestamibi.[17-19]

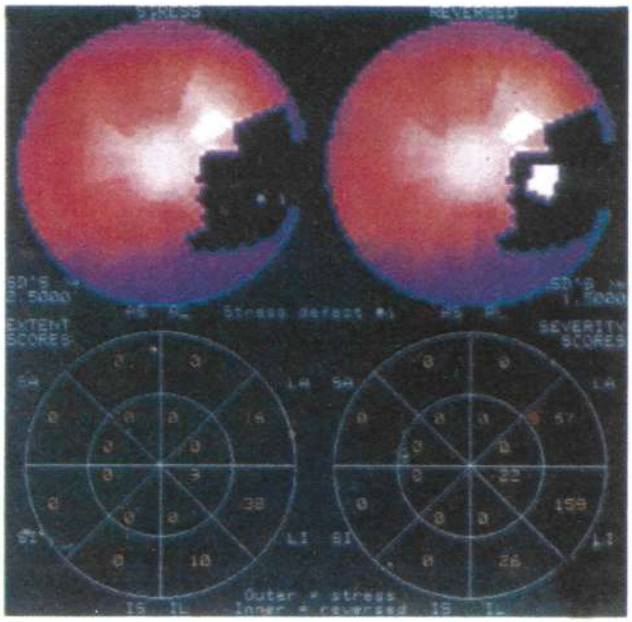


**Figura 5.** Mapa polar para la cuantificación del $^{99m}$Tc-sestamibi. El defecto (zona en negro) es fijo a excepción de una pequeña área contenida en él.

## 4. Implementación de programas de control de calidad

La calidad de una imagen está determinada por su capacidad para expresar sin distorsiones variaciones de concentración del radiofármaco en el tejido. Los factores que influyen son: el radiofármaco, el equipo y las condiciones de adquisición y procesamiento del estudio.

### *4.1. Calidad del radiofármaco*

Un radiofármaco es una droga radioactiva utilizada para diagnóstico o tratamiento. Su diseño está basado en la fisiología del órgano "crítico", aquel en el que se concentra el radiofármaco en una mayor proporción que en el resto del organismo. Su calidad depende, por separado, de las características del isótopo y de las del fármaco.

#### *4.1.1.Isótopos*

Los isótopos emisores de fotones deben tener una energía suficiente como para que la distorsión por atenuación no sea muy importante (Tabla 1). El valor óptimo para los sistemas detectores de uso corriente está comprendido entre 100 y 250 KeV. La $T_{(1/2)}$ del isótopo debe ser no muy corta a fin de permitir su manipulación previa con relativa comodidad, y no muy larga para no someter al paciente a una dosis de radiación innecesaria. Como regla general, se estima que el isótopo ideal debe tener una $T_{(1/2)}$ efectiva 1,5 veces el tiempo de la duración del procedimiento[20].

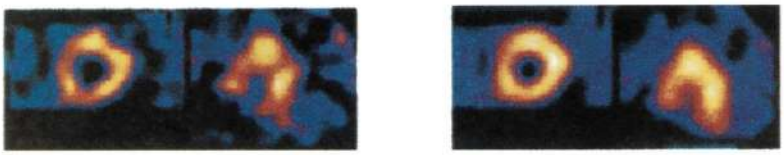


**Figura 6.** Representación de cortes del eje corto y del eje largo horizontal de un estudio adquirido con la mitad de las cuentas que requiere el protocolo (izquierda) y con las cuentas necesarias (derecha). Nótese la presencia del ruido en las imágenes de la izquierda.

Simplemente a manera de ejemplo podemos destacar que el $^{99m}$Tc utilizado para marcar el sestamibi tiene una $T_{(1/2)}$ más corta que el $^{201}$Tl, permitiendo administrar dosis mayores. Al mismo tiempo, la energía de este isótopo es mayor que la del $^{201}$Tl, por lo cual sufre menor atenuación al atravesar las partes blandas. La sumatoria de estas características físicas hace mucho más atractiva la utilización del $^{99m}$Tc, pues permite obtener imágenes de mayor calidad técnica que las obtenidas con $^{201}$Tl.

*4.1.2. Fármacos*

Existen varios mecanismos de fijación del radiofármaco; uno de ellos es el transporte activo, que es el transporte a través de la membrana celular hacia el interior de la célula. El análisis de la perfusión miocárdica con $^{201}$Tl como análogo del $K^+$ para el estudio de la bomba Na/K es un ejemplo de ello. El comportamiento del fármaco una vez administrado también brinda información de relevancia clínica. En el caso del $^{201}Tl^+$, el proceso de redistribución permite diferenciar zonas de fibrosis de áreas de isquemia, pero como contrapartida, y dado que la redistribución comienza a los pocos minutos de ser administrado, el estudio debe ser adquirido rápidamente. El sestamibi, una vez administrado, se fija al miocardio sin redistribuir, por lo cual el estudio puede ser adquirido hasta 6 horas después de la administración del radiofármaco. Esto hace posible su utilización en situaciones tales como los síndromes isquémicos agudos, permitiendo adquirir el estudio sin riesgos una vez estabilizado el cuadro clínico del paciente.

El análisis compartimental es la dilución de un radiofármaco en un fluido para inferir la localización espacial del mismo. Un ejemplo de ello es el *blood pool* utilizando glóbulos rojos marcados con $^{99m}$Tc.

### *4.2. Características del equipo*

La calidad de un equipo está caracterizada por el valor de un grupo de parámetros típicos. Deben ser evaluados periódicamente dado que suelen deteriorarse y, de no corregirlos, son un factor de degradación de las imágenes. Esta evaluación constituye una de las prácticas más importantes de un servicio de MN. Son un conjunto de rutinas (Programa de Control de Calidad – CC–) que deben efectuarse con una frecuencia determinada, destinados a cuantificar el valor de esos parámetros. La implementación del Programa de CC incluye también la obtención de factores de corrección que el mismo

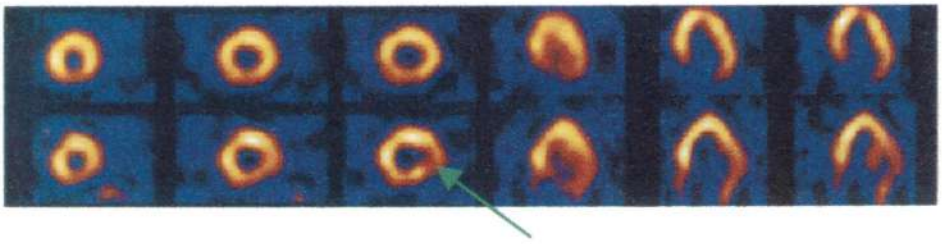


**Figura 7.** Representación del eje corto y del eje largo horizontal de un estudio en el cual el paciente se movió. Obsérvense los bordes con la forma de "sacabocados" simulando un área de hipoperfusión a nivel inferolateral (flecha).

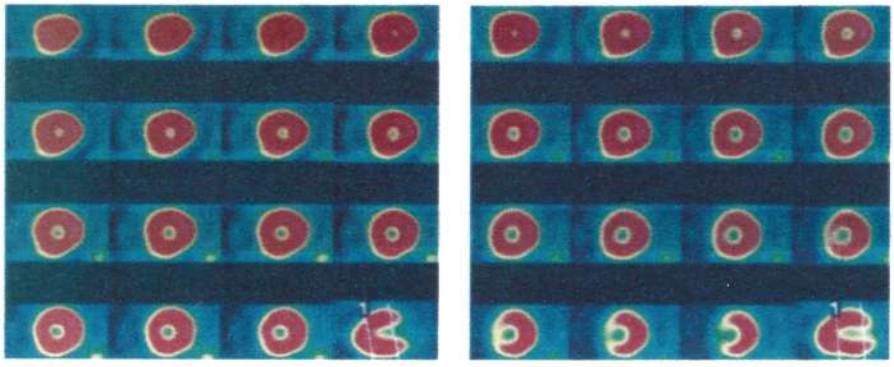


**Figura 8.** Estudio de esfuerzo (izquierda) y redistribución (derecha) en el que no se ha respetado la coincidencia en la determinación de la inclinación del VI. Producto de esta forma de reconstrucción, los cortes de ambos estudios son incomparables.

equipo utiliza para disminuir algunas de las distorsiones que un funcionamiento no muy adecuado del sistema produce sobre las imágenes.

Desde hace mucho tiempo, la implementación del Programa de CC de los servicios de MN es de carácter obligatorio y está incorporada de manera integral en muchos países. Hasta el momento no sucede lo mismo en nuestro medio; muy por el contrario, son muy pocos los que efectúan esta rutina. Sería fundamental que todos los servicios incorporaran esta práctica, dado que una imagen deteriorada por estos factores disminuye la confiabilidad del método.

### *4.3. Condiciones de adquisición y procesamiento de los estudios*

La condición para obtener una imagen óptima es que se opere con un equipo en buenas condiciones (sometido al Programa de CC del servicio) y se adquiera y procese el estudio de manera adecuada, observando el valor correcto de los parámetros de adquisición y procesamiento. Un estudio de calidad requiere gran cuidado en los detalles técnicos y experiencia, tanto por parte de los técnicos como de los médicos especialistas. Dado que estas condiciones son altamente variables en nuestro medio, también los estudios que se pueden observar tienen calidades muy disímiles afectando, para bien o para mal, la confiabilidad del método.

Son innumerables las causas que pueden disminuir la calidad de un estudio; solamente a modo de ejemplo, en las figuras siguientes se detallan algunas de las consecuencias de no operar correctamente el equipo o no utilizar el valor de los parámetros como corresponde. Todos los ejemplos fueron obtenidos de estudios normales efectuados con $^{99m}$Tc-sestamibi (Figuras 6, 7 y 8).

## CONCLUSIONES

Si bien la Cardiología Nuclear se posicionó desde hace varias décadas como la modalidad más indicada para la evaluación de la perfusión miocárdica, en los últimos años ésta recibió un fuerte impulso que le permite continuar posicionada como la herramienta diagnóstica más abarcadora de las condiciones del paciente. Los cambios más importantes se han producido a nivel de los radiofármacos y de la incorporación de innovaciones tecnológicas que han hecho desaparecer o disminuir la influencia no deseada de factores que conspiraban contra la calidad de las imágenes.

La Cardiología Nuclear en nuestro medio está lo suficientemente desarrollada como para incorporar los cambios de manera fructífera. Sin embargo, pensamos que es necesario avanzar en dos sentidos fundamentales. En primer término, propiciar instancias de difusión de los alcances de las nuevas técnicas que ya están instaladas entre nosotros. En segundo lugar, crear estándares de calidad de las imágenes a fin de que la mayoría de los servicios de Medicina Nuclear converjan en un mismo nivel de confiabilidad de sus productos.

Estas acciones redundarán, necesariamente, en beneficio de la población, permitiendo contar con todas las posibilidades que esta especialidad puede ofrecer en el tema.

## SUMMARY

### *INNOVATIONS IN MYOCARDIAL PERFUSION STUDIES*

*Over the last decades, important advances have been noted in clinical cardiology. Myocardial perfusion studies moved forward together with the changes. To get answers to the new questions coming from clinical cardiology was possible based on technological advances and improvement in hardware and software. New tracers give us the chance to imaging the pathophysiologic process in a more accurate way.*

*The development of quality control programs improved the confiability in the new modalities.*

*However, and regardless the increasing number of studies performed, myocardial perfusion images are not fully utilized.*

*The objective of the present report is to review the innovations introduced in the field for a better comprehension and its introduction in the daily clinical practice.*

## Bibliografía

1. Zaret BL: Non invasive evaluation of regional myocardial perfusion with radioactive potassium: study of patients at rest, exercise and during angina pectoris. N Engl J Med 1973; 288: 809-812.
2. Bax JJ, Patton JA, Poldermans D y col: 18-Fluorodeoxyglucose imaging with positron emission tomography and single photon emission computed tomography: cardiac applications. Seminars in Nuclear Medicine 200; 30: 281-298.
3. DePuey EG, García EV: Optimal specificity of thallium-201 SPECT through recognition of imaging artifacts. J Nucl Med 1989; 30: 441-449.
4. Ficaro EP, Fessler JA, Shreve PD y col: Simultaneous transmission-emission thallium-201 cardiac SPECT: effect of attenuation correction on myocardial tracer distribution. J Nucl Med 1995; 36: 921-931.
5. Kluge R, Sattler B, Seese A y col: Attenuation correction by simultaneous emission-transmission myocardial single-photon emission tomography using a technetium-99m-labelled radiotracer: impact on diagnostic accuracy. Eur J Nucl Med 1997; 24-29.
6. Phelps M, Cherry S: The changing design of positron imaging systems. Clinical Positron Imaging 1998; 1: 31-45.
7. Valda A: Tomografía por emisión de positrones: instrumentación y aplicaciones. Universidad Politécnica de Madrid. Pontevedra, España, 1998.
8. Frey EC, Tsui BMW, Perry JR: Simultaneous acquisition of

emission and transmission data for improved thallium-201 cardiac SPECT imaging using a technetium-99m transmission source. J Nucl Med 1992; 33: 2238-2245.
9. Wagner H: Multi-energy imaging in nuclear oncology. Clinical Positron Imaging 1998; 1: 47-50.
10. Wolf-Dietrich Kunze, Baehre M, Eckhart R: PET with a dual-head coincidence: spatial resolution, scatter fraction, and sensitivity. J Nucl med 2000; 41: 1067-1074.
11. Hasegawa S, Uehara T, Yamaguchi H y col: Validity of 18F-fluorodeoxy-glucose imaging with a dual-head coincidence gamma camera for detection of myocardial viability. J Nucl med 1999; 40: 1884-1892.
12. Cooke CD, Garcia RV, Cullon SJ y col: Determining the accuracy of calculating systolic wall thickening using a fast Fourier transform approximation: a simulation study based on canine and patient data. J Nucl Med 1994; 35: 1185-1192.
13. Chua CT, Germano G, Maurer G y col: Gated Tc-99m sestamibi for simultaneous assessment of stress myocardial perfusion, post-exercise regional ventricular function and myocardial viability: correlation with echocardiography and rest thallium-201 scintigraphy. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1107-1114.
14. Smanio PEP, Watsns DD y col: Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography imaging. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1687-1692.
15. Levine MG, McGill CC, Ahlberg AW y col: Functional assessment with electrocardiographic gated single-photon emission computed tomography improves the ability of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging to predict myocardial viability in patients undergoing revascularization. Am J Cardiol 1999; 83: 1-5.
16. García EV, Van Train KF, Madahi J y col: Quantification of rotational thallium-201 myocardial tomography. J Nucl Med 1985; 26: 17-26.
17. García EV, Cooke CD, Van Train KF y col: Technical aspect of myocardial SPECT imaging with technetium-99m sestamibi. Am J Cardiol 1990; 66: 23R-31R.
18. Van Train KF, Areeda J, García EV y col: Quantitative same day rest-stress Tc-99m sestamibi SPECT definition and validation of normal limits and criteria for abnormality. J Nucl Med 1993; 34: 1494-1502.
19. O'Connor MK, Bothun E, Gibbons J: Influence of patient height and weight and type of stress on myocardial count density during SPECT imaging with thallium-201 and technetium 99m-sestamibi. J Nucl Cardiol 1998; 5: 304-312.
20. Baron MJ, Chouraqui P: Myocardial single-photon emission computed tomography quality assurance. J Nucl Cardiol 1996; 3: 157-166.

*Si una cosa merece ser hecha, es nuestra obligación hacerla aun a riesgo de hacerla mal.*

*CHESTERTON*

# Participación de los canales de potasio dependientes de ATP en el mecanismo de precondicionamiento

ELENA C. LASCANO, JORGE A. NEGRONI, HECTOR F. DEL VALLE, ALBERTO J. CROTTOGINI

**El precondicionamiento isquémico es un fenómeno de cardioprotección endógeno por el cual períodos breves de isquemia-reperfusión, precediendo a una isquemia prolongada, pueden reducir el tamaño del infarto, la disfunción mecánica y las arritmias. El precondicionamiento se manifiesta en dos fases: el precondicionamiento temprano, que dura 2-3 horas luego del estímulo precondicionantes, y el precondicionamiento tardío que aparece 24 horas después y dura 48-72 horas. Aunque todavía se desconoce con exactitud cuál es el mecanismo de protección, numerosos estudios indican que los canales de $K^+$ dependientes de ATP (KATP) serían los efectores de ambas fases. Se han individualizados dos tipos de KATP en la célula miocárdica: los sarcolemales y los mitocondriales. La apertura de los KATP sarcolemales durante la isquemia permite la salida de $K^+$, acortando la duración del potencial de acción y reduciendo la sobrecarga de $Ca^{2+}$ citoplasmático. Por otra parte, la apertura de los KATP mitocondriales, al permitir la entrada de $K^+$ a la matriz mitocondrial, aumentaría el volumen matricial, redundando en un incremento de la respiración y síntesis de ATP con reducción de la sobrecarga de $Ca^{2+}$ mitocondrial. Investigaciones realizadas con agonistas y antagonistas inespecíficos y específicos de cada tipo de canal parecen señalar a los KATP mitocondriales como los efectores más importantes de la protección, aunque todavía no existen pruebas concluyentes ni se puede descartar el rol de los KATP sarcolemales en el mecanismo de defensa del precondicionamiento.**

**Rev Fed Arg Cardiol 2002; 31: 91-99**

Durante años los esfuerzos de investigación para tratar la isquemia cardíaca se dedicaron al desarrollo de fármacos que aliviaran los síntomas e impidieran la evolución irreversible de la enfermedad coronaria. A partir del descubrimiento del precondicionamiento, fenómeno endógeno de protección miocárdica, el estudio de los mecanismos de protección natural contra el daño isquémico adquirieron gran relevancia con el propósito de encontrar o desarrollar drogas que las estimularan o mimetizaran.

El precondicionamiento, descripto por Murry[35] en 1986, consiste en uno o varios episodios breves de isquemia-reperfusión desencadenantes de mecanismos citoprotectores que se traducen, luego de una isquemia prolongada, en una reducción de la necrosis tisular y de las arritmias y/o en el mejoramiento de la función contráctil. La manifestación del precondicionamiento isquémico se puede observar en dos fases: el precondicionamiento clásico, temprano o primera ventana de precondicionamiento, y el precondicionamiento tardío o segunda ventana de precondicionamiento.

El precondicionamiento temprano es la protección inmediata que se obtiene luego de uno o varios períodos breves de isquemia-reperfusión. Este efecto es transitorio y desaparece a las 2-3 horas de haberse realizado los períodos precondicionantes. El precondicionamiento tardío es la protección que aparece 12-24 horas después de los episodios de isquemia-reperfusión y se conserva durante 48-72 horas. La adenosina liberada durante la isquemia[11]

Departamento de Ciencias Fisiológicas, Farmacológicas y Bioquímicas. Universidad Favaloro.

*Dirección postal*: Elena C. Lascano. Universidad Favaloro. Solís 453. (1078) Buenos Aires. Argentina.

e-mail: lascano@favaloro.edu.ar

y otros metabolitos que actúan como agonistas, tales como la acetilcolina[58], la noradrenalina[57], la bradiquinina[2], la endotelina[8] y los opioides[30], actúan como gatilladores del precondicionamiento, estimulando mecanismos que incluyen a la proteína G, la proteína quinasa C[61] y otras quinasas[22].

Entre los efectores del precondicionamiento, existe consenso en considerar que los canales de potasio dependientes de ATP (KATP) son un componente importante de la protección. Desde su hallazgo, por Noma[37] en 1983, en la membrana aislada de miocitos de cobayo, la participación de los KATP en los mecanismos de cardioprotección contra el daño isquémico ha ido adquiriendo una creciente importancia. La apertura de los KATP por mediadores metabólicos liberados durante la isquemia o por agentes farmacológicos, ha confirmado que los mismos participan en la protección miocárdica, reduciendo la necrosis y mejorando la recuperación funcional postisquémica en animales experimentales[2,9]. Posteriormente, se ha demostrado que tienen un papel importante en la protección desencadenada por el precondicionamiento isquémico[16], actuando como uno de los efectores finales de la cascada de eventos que producen el efecto protector.

En el corazón se han descripto dos tipos de KATP: los KATP sarcolemales[17] y los mitocondriales[40]. Aunque originalmente se consideró que los KATP sarcolemales eran los efectores del precondicionamiento, evidencias posteriores sugieren que los KATP mitocondriales podrían ser el sitio cardioprotector. En este artículo se considerará el papel de los KATP sarcolemales y mitocondriales en el mecanismo de protección contra el infarto, el atontamiento y las arritmias, brindado por el precondicionamiento temprano y tardío.

## Estructura de los KATP sarcolemales

Los KATP, originalmente descubiertos en el corazón, han sido identificados en otros tejidos, incluyendo el cerebro, el músculo esquelético y liso, el epitelio renal y traqueal, el músculo liso del tracto urinario y el páncreas, donde actúan como moduladores de la liberación de insulina por las células pancreáticas beta[26]. Los KATP son un miembro de la superfamilia de los canales rectificadores internos del $K^+$ (Kir), constituidos por la fusión de 4 subunidades Kir específicas, llamadas Kir 6.2 y 4 receptores de sulfonilurea (SUR). De los 2 tipos de SUR identificados, el SUR2a combinado con el Kir 6.2 forma el canal del corazón. Los KATP sarcolemales regulan el eflujo de $K^+$ del interior celular, el cual pasa al espacio extracelular favorecido por un gradiente electroquímico. Esto determina la hiperpolarización de la célula o la estabilización del potencial de reposo.

La principal característica de estos canales es que su actividad está modulada por la concentración intracelular de ATP. Así, en condiciones normales de oxigenación miocárdica y alta concentración de ATP, los KATP están cerrados. A medida que los depósitos de ATP se deplecionan con la isquemia o con la hipoxia, los KATP sarcolemales se abren, permitiendo el eflujo de $K^+$, lo cual produce el acortamiento del potencial de acción y la consiguiente disminución de la entrada de $Ca^{2+}$. Este comportamiento de los KATP, que vincula el metabolismo celular con la excitabilidad de la membrana, fue la explicación original de su participación en los mecanismos de protección celular contra el daño isquémico.

La actividad de los KATP tiene lugar a través de un sitio regulatorio de ATP, una subunidad de fosforilación y sitios de unión de nucleótido difosfato. La apertura del canal ocurre cuando los nucleótidos difosfato, como el ADP, bloquean la inhibición que ejerce el ATP sobre la apertura del canal, acción que necesita de la ocupación del sitio de fosforilación por fosfato inorgánico. Existen metabolitos endógenos, tales como la adenosina o la acetilcolina, que aumentan la apertura del canal, estimulando a los receptores específicos de membrana acoplados a las proteínas G, las cuales activan a la proteína quinasa C (PKC)[15] y a otras quinasas intracelulares tales como la tirosina quinasa o las quinasas activadas por mitógenos (MAPK), que fosforilarían al KATP abriéndolo[17,40]. Se ha demostrado, además, que la PKC afecta la estequeometría de la unión de ATP, aumentando la concentración de ATP necesaria para mantener cerrado el canal. La actividad de los KATP sarcolemales puede ser modulada por agentes farmacológicos que actúan como agonistas o como antagonistas. Los agonistas, tales como el pinacidil, la cromakalima, la bimakalima, la aprikalima, el nicorandil y el P-1075, intervienen ocluyendo el sitio de unión de ATP, estimulando la acción de los nucleótidos difosfato o activando la apertura del canal independientemente del ATP[26,50]. Las sulfonilureas, entre las que se encuentran la glibenclamida y la tolbutamida, y el antagonista específico HMR 1098, inhiben la apertura del canal[26,50,17], aumentando la duración del potencial de acción y, por lo tanto, el tiempo durante el cual el $Ca^{2+}$ entra a la célula (Figura 1).

## Participación de los KATP sarcolemales en el precondicionamiento

La mayor recuperación mecánica postisquémica debida al nicorandil[29,3] fue la primera indicación acerca de la participación de los KATP en la protección contra la isquemia. De manera similar, otros

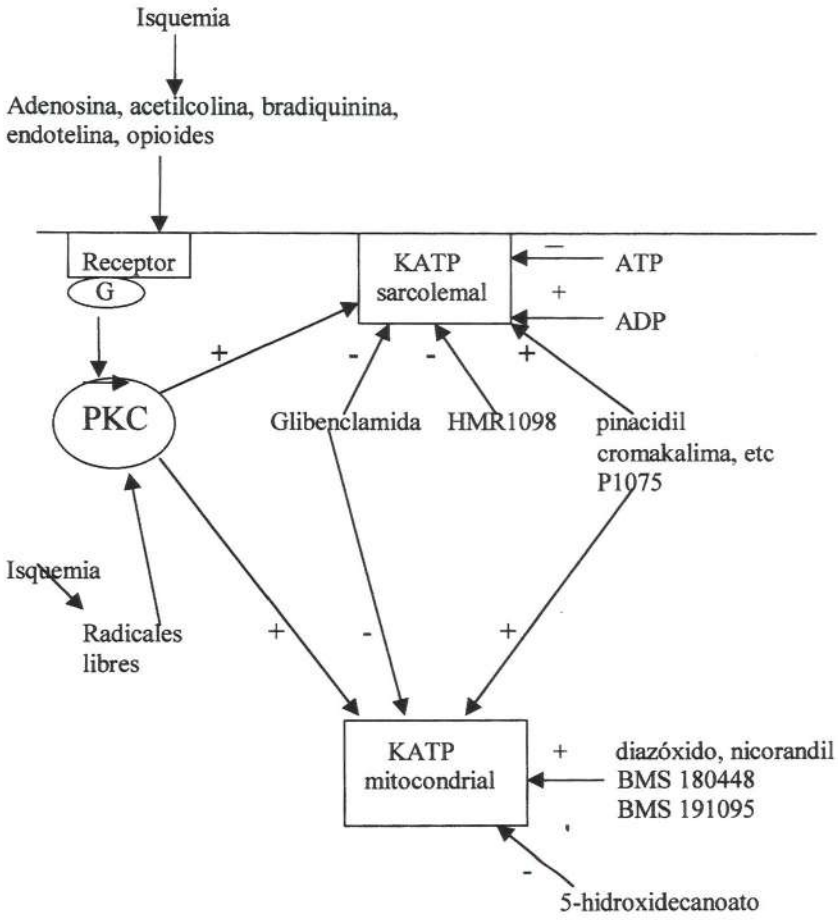



**Figura 1.** Diagrama esquemático que muestra los mecanismos y drogas que conducen a la apertura (+) o al cierre (-) de los canales de K+ dependientes de ATP (KATP). En normoxia, el ATP se une al KATP sarcolemal inhibiendo su apertura. La disminución de ATP con el consiguiente aumento del ADP durante la isquemia determina la apertura. Durante la isquemia se produce liberación de adenosina y otros metabolitos que, al unirse a sus receptores específicos regulados por proteína G, actúan como gatilladores del precondicionamiento activando la proteína quinasa C (PKC) y otras quinasas. Asimismo los radicales libres generados durante la isquemia también activan a la PKC. Las quinasas activadas fosforilarían a los KATP sarcolemales y mitocondriales determinando su apertura. Los agonistas y antagonistas inespecíficos y específicos más importantes se muestran en la figura.

abridores de los KATP, tales como el pinacidil[46], la cromakalima[18], la bimakalima[54], la aprikalima[1,2] y el P-1075[47], confirmaron estos resultados protegiendo contra la disfunción mecánica y el infarto. Además de su efecto cardioprotector, los abridores de los KATP incrementaban la reducción de la duración del potencial de acción durante la isquemia, efecto observado en la pared del ventrículo derecho del cobayo con pinacidil[9] y cromakalima[52]. Por su parte, la inhibición de los KATP con glibenclamida, que prolonga la duración del potencial de acción durante la isquemia, eliminaban la protección contra el infarto y el atontamiento obtenida por los abridores de los KATP[1-3]. Estos resultados indujeron a postular que los KATP sarcolemales conferían protección a través del siguiente mecanismo: los canales normalmente inhibidos por el ATP intracelular abren su compuerta durante los períodos de depleción energética, favoreciendo el eflujo de $K^+$. El concomitante acortamiento de la fase 3 del potencial de acción reduciría el tiempo de entrada de $Ca^{2+}$ a la célula vía los canales de $Ca^{2+}$ sarcolemales voltaje dependientes, evitando el daño por sobrecarga de calcio, y aumentando el tiempo durante el cual el intercambiador $Na^+$-$Ca^{2+}$ operaría para extruir $Ca^{2+}$ de la célula. Paralelamente, la menor entrada de $Ca^{2+}$ disminuiría la actividad contráctil durante la isquemia, preservando así las fuentes de ATP necesarias para la recuperación mecánica al comienzo de la reperfusión, cuando los mecanismos metabólicos aún no se han restablecido[9,52] (Figura 2).

Posteriormente, Gross demostró la participación, en perros a tórax abierto, de los KATP en la protección del precondicionamiento temprano contra el infarto, al obtener la reducción de la necrosis con aprikalima e inhibirla con glibenclamida.[16] A su vez, Yao[60] encontró que la bimakalima administrada durante un período de 3 minutos de precondicionamiento isquémico reducía el tamaño del infarto en el corazón de perro a tórax abierto, y que este efecto estaba asociado con un aumento de la velocidad del acortamiento del potencial de acción durante la isquemia. Similares resultados de protección contra el infarto se obtuvieron en el corazón *in vivo* de cerdos[51], donde la protección por precondicionamiento isquémico contra el infarto estaba asociada a un 10% de acortamiento en la duración del potencial de acción. Sin embargo, Thornton[55] observó resultados opuestos, al encontrar que el

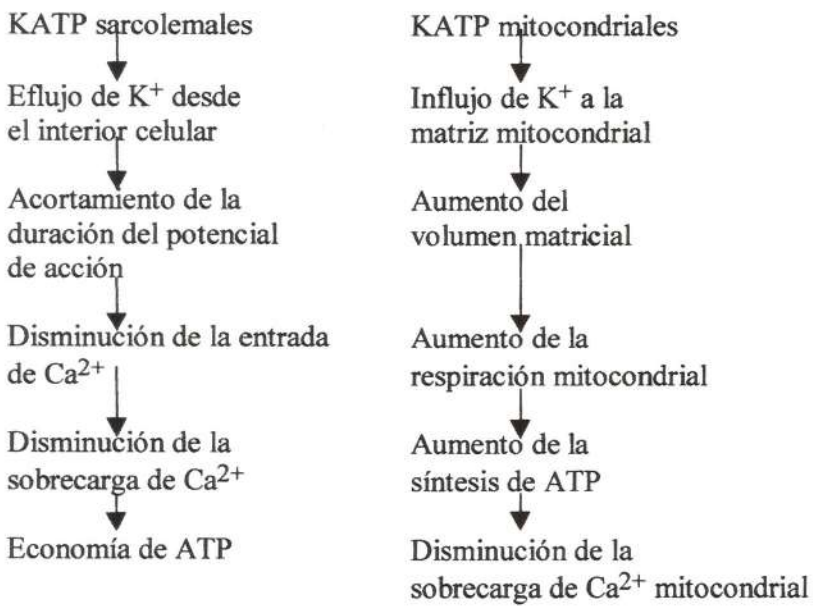



**Figura 2.** Diagrama que muestra los sucesivos eventos que ocurren debido a la apertura de los KATP sarcolemales y mitocondriales.

suministro de concentraciones crecientes de glibenclamida eran incapaces de inhibir la protección del precondicionamiento isquémico contra el infarto en el corazón aislado de conejo, mientras que el pinacidil, agonista de los KATP, no confería mayor reducción del tamaño del infarto. Respecto de la participación de los KATP en la protección contra las arritmias, existen resultados controvertidos. Mientras que Lu[33] descubrió que el efecto protector del precondicionamiento sobre las arritmias de isquemia y reperfusión no estaba relacionado con la activación de los KATP en ratas, Kita[27] comprobó una participación parcial de los KATP en la protección de las arritmias de reperfusión, ya que el 5-hidroxidecanoato era capaz de abolir la supresión de las arritmias provocada por un período pero no por repetidos episodios de isquemia precondicionante. Asimismo los KATP parecen no participar de la mayor recuperación mecánica inducida por 4 períodos precondicionantes de 5 minutos de isquemia-5 minutos de reperfusión en el corazón aislado de rata sometido a una isquemia prolongada de 30 minutos de duración, debido a que la glibenclamida no abolió los efectos protectores del precondicionamiento sobre la recuperación postisquémica de la función contráctil[12].

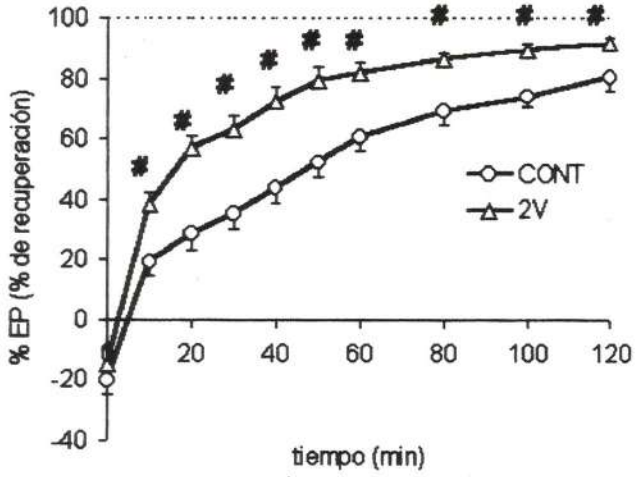



**Figura 3.** Recuperación del % del espesor parietal [100 (espesor de fin de sístole-espesor de fin de diástole/espesor de fin de diástole)] luego de una isquemia de 12 minutos, expresado como porcentaje del valor anterior a la isquemia considerado 100%. CONT: control. PT: precondicionamiento tardío (6 períodos de 5 minutos de isquemia-5 minutos de reperfusión, 24 hs antes de la isquemia de 12 minutos). #: $p < 0,01$.

En lo referente al precondicionamiento tardío, los KATP tienen un papel distinto en la protección contra el infarto y el atontamiento. Mientras que los mismos juegan un rol importante en la protección contra el infarto, actuando como efectores del precondicionamiento en conejos a tórax abierto[5] y concientes[53], no participan de la protección contra el atontamiento[53]. Resultados semejantes fueron observados en nuestro laboratorio respecto de las arritmias y el atontamiento postisquémico en ovejas concientes[36]. La Figura 3 muestra que al aplicar un esquema de precondicionamiento de 6 períodos de 5 minutos de isquemia-5 minutos de reperfusión, 24 horas después se produce una mayor recuperación mecánica luego de una isquemia de 12 minutos de duración. La inhibición de los KATP con glibenclamida fue incapaz de impedir la protección, ya sea inhibiendo los KATP antes o después de los períodos precondicionantes, lo que indica que los mismos no actúan como iniciadores ni efectores de

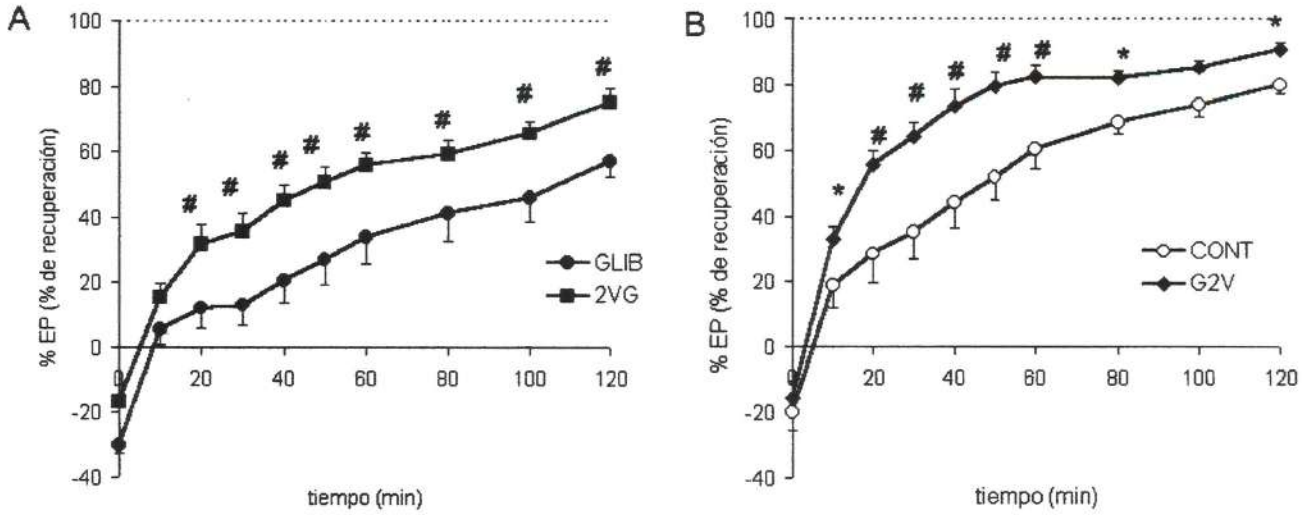



**Figura 4.** Recuperación del % del espesor parietal (ver Figura 3). **A.** GLIB: glibenclamida, igual que CONT, con administración de glibenclamida 30 minutos antes de la isquemia. PTG: precondicionamiento tardío con glibenclamida luego de los períodos precondicionantes; igual que PT, con administración de glibenclamida 30 minutos antes de la isquemia de 12 minutos. **B.** GPT: precondicionamiento tardío con glibenclamida antes del precondicionamiento; igual que PT, con administración de glibenclamida 30 minutos antes de los períodos precondicionantes. Se puede observar que la glibenclamida, a pesar de cerrar los KATP sarcolemales y mitocondriales, no inhibe la protección contra el atontamiento postisquémico. *: $p < 0,05$. #: $p < 0,01$.

la protección contra el atontamiento (Figura 4 A y B). De manera similar, los KATP no participan de la protección contra las arritmias ya que el índice de severidad de arritmias[4,6] (Tabla 1) está disminuido respecto del grupo no precondicionado, independientemente de la obliteración de los KATP antes o después de los episodios precondicionantes.

Aunque en diversos trabajos que estudiaron la protección contra el infarto se ha observado que el precondicionamiento produce acortamiento del potencial de acción[43,51], otros han demostrado lo contrario, sugiriendo que los KATP sarcolemales no serían los efectores de este mecanismo de protección. Yao[59] fue el primero en demostrar que una dosis baja de bimakalima que no producía acortamiento del potencial de acción era igualmente cardioprotectora que las dosis más altas que determinaban acortamiento del mismo.

En el corazón aislado de rata se encontró que la aprikalima[44] y la cromakalima[20] ejercían un efecto protector adicional a una solución cardioplégica. La misma era abolida por la glibenclamida, pero sin afectar la actividad protectora de la solución cardioplégica. Por lo tanto, al estar el corazón arrestado en sístole, el acortamiento del potencial de acción no podría ser un mecanismo importante del efecto protector. Corroborando estos hallazgos, Hamada[24] encontró que el acortamiento del potencial de acción no era un requisito para la protección contra el infarto inducida por pinacidil en perros anestesiados, ni la inhibición del mismo con dofetilide eliminaba dicha protección[21]. Todos estos resultados sugirieron que los KATP sarcolemales podrían no ser los únicos sitios responsables de la protección, apuntando a la existencia de un posible sitio protector intracelular. La confirmación de que las drogas que inhibían a los KATP sarcolemales eran capaces, en otras dosis, de bloquear el precondicionamiento indujo a considerar a los KATP mitocondriales como posibles efectores de la cardioprotección.

TABLA 1

EFECTO DEL PRECONDICIONAMIENTO TARDIO SOBRE LA INCIDENCIA DE ARRITMIAS

| | *CONT* | *PT* | *GLIB* | *PTG* | *GPT* |
|---|---|---|---|---|---|
| ISA | 4,87 ± 1,62 | 1,39 ± 0,93* | 9,0 ± 1,04 | 3,66 ± 1,36† | 0,78 ± 0,66* |

El índice de severidad de arritmias (ISA) es la suma de los eventos ectópicos que ocurren en cada animal; se calcula asignando los siguientes valores a cada evento: latidos prematuros = 1, salvas de taquicardia ventricular = 2, taquicardia ventricular = 3, fibrilación reversible = 4, fibrilación irreversible = 5. Los datos son media ± ES. *: $p < 0,01$ respecto de CONT. †: $p < 0,01$ respecto de GLIB. Las abreviaturas son las mismas de las Figuras 3 y 4.

## Estructura de los KATP mitocondriales

Los KATP mitocondriales fueron descubiertos por Inoue[25] en la membrana interna de las mitocondrias del hígado de rata, y posteriormente Paucek[42] aisló y purificó KATP mitocondriales de corazón. La estructura de los KATP mitocondriales es semejante a la de los canales sarcolemales, habiéndose identificado dos componentes de los mismos: una proteína del canal de 55kD y un receptor de sulfonilurea[22]. La función de este canal es participar en el control del volumen de la matriz mitocondrial. La entrada de $K^+$ a la matriz por difusión debida a un alto gradiente electroquímico o por la apertura de los KATP está acompañada de la entrada de agua, causando un aumento del volumen mitocondrial. El eflujo de $K^+$ está regulado por el intercambiador $K^+/H^+$, entrando $H^+$ y saliendo $K^+$ para mantener la homeostasis del volumen matricial. Normalmente, los KATP mitocondriales están inhibidos por ATP, ADP o ésteres de acetil-CoA, los cuales requieren de la presencia de cationes divalentes, como $Mg2^+$, para poder actuar. La disminución de ATP durante la isquemia produciría la apertura de los KATP mitocondriales. Como consecuencia de un mayor influjo de $K^+$ tendría lugar un aumento de la turgencia de la matriz que conduciría a un incremento de la respiración a través de la cadena de transporte de electrones y aumento de la síntesis de ATP[23]. La despolarización de la membrana como resultado de la entrada de $K^+$ reduciría la entrada de $Ca^{2+}$ al interior de la mitocondria disminuyendo la sobrecarga de $Ca^{2+}$ (Figura 2). Además de su acción sobre los KATP sarcolemales, los abridores farmacológicos y los inhibidores inespecíficos de estos canales actúan como agonistas y antagonistas de los KATP mitocondriales, respectivamente. Existen también abridores e inhibidores más selectivos de los KATP mitocondriales, tales como el diazóxido y el 5-hidroxodecanoato (Figura 1). En 1997, Garlid[14] demostró que el diazóxido abría los KATP mitocondriales con una potencia mil veces mayor que a los sarcolemales, aumentando el tiempo para el desarrollo de contractura y mejorando la recuperación funcional en el corazón aislado de rata sometido a isquemia global. Este efecto, similar al producido por la cromakalima, era inhibido por glibenclamida y 5-hidroxidecanoato. Posteriormente se encontró que el diazóxido reducía a la mitad la muerte celular en un modelo de simulación de isquemia, protección que era inhibida por 5-hidroxidecanoato[52]. La comprobación de que el diazóxido es un abridor selectivo de los KATP mitocondriales se obtuvo al observar un aumento de la oxidación de la flavoproteína mitocondrial, indicadora de la actividad de los KATP mitocondriales, sin alteración de la corriente a través de los KATP sarcolemales[49]. Asimismo, en miocito aislado, el HMR 1098, antagonista de los KATP sarcolemales, fue capaz de abolir la apertura de los KATP sarcolemales sin afectar la actividad de los KATP mitocondriales inducida por diazóxido, mientras que el P-1075, un derivado del pinacidil abridor de los KATP sarcolemales, incrementó la corriente a través de estos canales sin afectar a los mitocondriales[50]. En apoyo de las evidencias acerca de la importancia de los KATP mitocondriales como mediadores de la cardioprotección, se ha observado que el HMR 1098 no inhibe el precondicionamiento isquémico en dosis que obliteran el acortamiento de la duración del potencial de acción[51], y que la duración del mismo no está afectada durante la protección conferida por los nuevos abridores específicos de los KATP mitocondriales, BMS 191095[45] y BMS 180448[19].

## Participación de los KATP mitocondriales en el precondicionamiento

Diversos estudios han comprobado la participación de los KATP mitocondriales como gatilladores o efectores del precondicionamiento temprano contra el tamaño del infarto. Así, en el corazón de rata se observó que el diazóxido aplicado antes de la isquemia prolongada reducía el tamaño del infarto mientras que el 5-hidroxidecanoato administrado antes o después del diazóxido eliminaba dicha protección.[13] Sin embargo, aunque el papel de los KATP mitocondriales como gatilladores del precondicionamiento ha sido confirmado en el corazón aislado de conejos, se discute su papel como efectores de la protección, ya que el 5-hidroxidecanoato o la glibenclamida administrados durante un período de isquemia precondicionante de 5 minutos de duración o en presencia de diazóxido abolieron el efecto protector contra el tamaño del infarto, mientras que fueron inefectivas al administrarse luego del período precondicionante.[41]

La participación de los KATP mitocondriales en el precondicionamiento tardío ha sido verificada en el corazón de rata, en el cual la administración de diazóxido 24 horas antes de una isquemia prolongada reducía el tamaño del infarto. Dicha protección era inhibida por 5-hidroxidecanoato aplicado antes o después de los períodos precondicionantes, lo cual indica que los KATP mitocondriales participan como gatilladores y efectores del precondicionamiento tardío[54]. La modulación de los KATP mitocondriales por PKC fue corroborada en miocitos de conejo a través de la potenciación, por activación de la PKC, de la apertura de los KATP mitocondriales por precondicionamiento con diazóxido[49]. También se observó, en otro estudio, que la apertura de los KATP mitocondriales por diazóxido era facilitada por el óxido nítrico, el cual también

activaba estos canales en forma directa[48].

No obstante haberse sugerido que los KATP mitocondriales serían los efectores más probables de la protección por precondicionamiento, existen evidencias de la intervención de ambos tipos de KATP en el mecanismo cardioprotector. Un estudio reciente demostró, en el corazón aislado de conejo, que en el precondicionamiento temprano reforzado por adenosina, la reducción del tamaño del infarto está modulado por los KATP mitocondriales durante la isquemia, y sugiere que la recuperación mecánica estaría gobernada por los KATP sarcolemales durante la isquemia y la reperfusión.[56] Asimismo, diversos estudios cuestionan la selectividad de las drogas agonistas o antagonistas para determinar la acción de un tipo específico de canal, no habiendo, por lo tanto, datos inequívocos en favor de los KATP mitocondriales. Así, el 5-hidroxidecanoato, considerado un inhibidor específico de los KATP mitocondriales debido a su capacidad para inhibir el acortamiento de la duración del potencial de acción, también actúa, bajo ciertas condiciones, a nivel de los KATP sarcolemales. Efectivamente, los KATP sarcolemales son ocluidos por el 5-hidroxidecanoato durante la concentración aumentada de ADP, pH ácido[38] o inhibición metabólica[39]. También el diazóxido, además de abrir los KATP mitocondriales, es capaz de activar los canales sarcolemales bajo condiciones de severa inhibición metabólica y ADP incrementado[10].

## CONCLUSIONES

En conclusión, a pesar de que estudios recientes sugieren que los KATP mitocondriales serían los ejecutores más probables de la cardioprotección, se desconoce aún si éstos son en realidad el sitio de acción de la salvaguardia y la forma en que la apertura de los mismos ejercería su acción protectora. La caracterización del efector y la comprensión de los mecanismos que producen su activación permitiría el desarrollo de nuevas terapias en el tratamiento de la isquemia miocárdica. Para individualizar el papel de ambos tipos de KATP es necesario contar con drogas selectivas de los mismos. La mayoría de los abridores de KATP existentes tienen poca selectividad tisular y tienen tendencia a acortar el potencial de acción, limitando su uso en la clínica. Nuevas drogas específicas de los KATP tienen los efectos terapéuticos sin las acciones colaterales que producen los fármacos inespecíficos. Así, mientras el pinacidil tiene un efecto proarrítmico e hipotensor, el nicorandil y el BMS-180448, abridores específicos de los KATP mitocondriales, ejercen su acción cardioprotectora sin estos efectos indeseables.[17] Igualmente, el antagonista de los KATP sarcolemales HMR1883 (o su forma salina HMR 1098) es un agente antifibrilatorio que no interfiere con los KATP mitocondriales[7]. Sin embargo, a pesar del continuo surgimiento de drogas más específicas agonistas y antagonistas de la apertura de los KATP, todavía es necesario definir con precisión el papel de los KATP sarcolemales y mitocondriales en el mecanismo desencadenado por el precondicionamiento para brindar protección contra la isquemia.

## SUMMARY

*PARTICIPATION OF ATP-DEPENDENT POTASSIUM CHANNELS IN THE MECHANISM OF PRECONDITIONING*

*Ischemic preconditioning is an endogenous cardioprotective mechanism, whereby brief periods of ischemia-reperfusion before a prolonged ischemic episode, reduces infarct size, stunning and arrhtyhmias. There are two phases of preconditioning: early preconditioning which lasts 2-3 hours after the preconditioning stimulus, and late preconditioning, which appears 24 hs later and lasts 48-72 hours. Even though the exact mechanism of protection is still unknown, numerous studies indicate that ATP-dependent $K^+$ channels (KATP) might be the effectors of both preconditioning phases. There are two types of KATP channels: sarcolemmal and mitochondrial. During ischemia, opening of sarcolemmal KATP channels produces $K^+$ efflux, leading to shortening of action potential duration and reduction of $Ca^{2+}$ overload. Conversely, opening of mitochondrial KATP allows $Ca^{2+}$ influx into the mitochondria, producing matrix swelling, increased respiration and ATP synthesis and reduction of mitochondrial $Ca^{2+}$ overload. Studies using inespecific and specific agonists and antagonists of each type of channel seem to indicate that mitochondrial KATP channels are the most important effectors of cardioprotection; however, there are no conclusive results, nor can the role of sarcolemmal KATP channels be ruled out from the protective mechanism of preconditioning.*

## Bibliografía

1. Auchampach JA, Maruyama M, Cavero I y col: The new $K^+$ channel opener aprikalim (RP 52891) reduces experimental infarct size in dogs in the absence of hemodynamic changes. J Pharmacol Exp Ther 1991; 259: 961-967.
2. 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.
3. Auchampach JA, Cavero I, Gross GJ: Nicorandil attenuates myocardial dysfunction associated with transient ischemia by opening ATP-dependent potassium channels. J Cardiovasc Pharmac 1992; 20: 765-771.
4. Baczkó I, Leprán I, Papp JG: $K_{ATP}$ channel modulators increase survival rate during coronary occlusion-reperfusion

in anaesthetized rats. Eur J Pharmacol 1997; 324: 77-83.
5. Bernardo NL, D'Angelo M, Okubo S y col: Delayed ischemic preconditioning is mediated by opening of ATP-sensitive potassium channels in the rabbit heart. Am J Physiol 1999; 276: H1323-H1330.
6. Bernauer W: Concerning the effect of the $K^+$ channel blocking agent glibenclamide on ischaemic and reperfusion arrhythmias. Eur J Pharmacol 1997; 326: 147-156.
7. Billman GE, Englert HC, Scholkens BA: HMR 1883, a novel cardioselective inhibitor of the ATP-sensitive potassium channel. Part II: Effects on susceptibility to ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia in conscious dogs. J Pharmacol Exp Ther 1998; 286: 1465-1473.
8. Bugge E, Ytrehus K: Endothelin-1 can reduce infarct size through protein kinase C and $K_{ATP}$ channels in the isolated rat heart. Cardiovasc Res 1996; 32: 920-929.
9. Cole WC, McPherson Cd, Sontag D: ATP-regulated $K^+$ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. Circ Res 1991; 69: 571-581.
10. D'Hahan N, Moreau C, Prost AL y col: Pharmacological plasticity of cardiac ATP-sensitive potassium channels toward diazoxide revealed by ADP. Proc Natl Acad Sci 1999; 96: 12162-12167.
11. Downey JM, Liu GS, Thornton JD: Adenosine and the anti-infarct effects of preconditioning. Cardiovasc Res 1993; 27: 3-8.
12. Fralix TA, Steenbergen C, London RE y col: Glibenclamide does not abolish the protective effect of preconditioning on stunning in the isolated perfused rat heart. Cardiovas Res 1993; 27: 630-637.
13. Fryer RM, Ellis JT, Hsu AK y col: Ischemic preconditioning in rats: role of mitochondrial $K_{ATP}$ channel in preservation of mitochondrial function. Am J Physiol 2000; 278: H305-H312.
14. Garlid KD, Paucek P, Yarov-Yarovoy V y col: Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive $K^+$ channels: possible mechanism of cardioprotection. Circ Res 1997; 81: 1072-1082.
15. Gaudette GR, Krukenkamp IB, Saltman AE y col: Preconditioning with PKC and the ATP-sensitive potassium channels: a codependent relationship. Ann Thorac Surg 2000; 70: 602-608.
16. Gross GJ, Auchampach JA: Blockade of ATP-sensitive potassium channel prevents myocardial preconditioning in dogs. Circ Res 1992; 70: 223-233.
17. Gross GJ, Fryer RM: Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K+ channels and myocardial preconditioning. Circ Res 1999; 84: 973-979.
18. Grover GJ, McCullough JR, Henry DE y col: Anti-ischemic effects of the potassium channel activators pinacidil and cromakalim and the reversal of these effects with the potassium channel blocker glyburide. J Pharmacol Exp Ther 1989; 251: 98-104.
19. Grover GJ, McCullough JR, D'Alonzo AJ y col: Cardioprotective profile of the cardiac-selective ATP-sensitive potassium channel opener BMS-180448. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25: 40-50.
20. Grover GJ, D'Alonzo AJ, Parham CS y col: Cardioprotection with the $K_{ATP}$ opener cromakalim is not correlated with ischemic myocardial action potential duration. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26: 145-152.
21. Grover GJ, D'Alonzo AJ, Dzwonczyk S y col: Preconditioning is not abolished by the delayed rectifier $K^+$ blocker dofetilide. Am J Physiol 1996; 271: H1207-H1214.
22. Grover GJ, Garlid KD: ATP-sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology. J Mol Cell Cardiol 2000; 32: 677-695.
23. Halestrap AP: The regulation of the matrix volume of mammalian mitochondria in vivo and in vitro and its role in the control of mitochondrial metabolism. Biochim Biophys Acta 1989; 973: 355-382.
24. Hamada K, Yamazaki J, Nagao T: Shortening of action potential duration is not a prerequisite for cardiac protection by ischemic preconditioning or a $K_{ATP}$ channel opener. J Mol Cell Cardiol 1998; 30: 1369-1379.
25. Inoue I, Nagase H, Kishi K y col: ATP-sensitive $K^+$ channel in the mitochondrial inner membrane. Nature 1991; 352: 244-247.
26. Kersten JR, Gross GJ, Pagel PS y col: Activation of adenosine triphosphate-regulated potassium channels. Mediation of cellular and organ protection. Anesthesiology 1998; 88: 495-513.
27. Kita H, Miura T, Tsuchida A y col: Suppression of reperfusion arrhythmias by preconditioning is inhibited by an ATP-sensitive potassium channel blocker, 5-hydroxydecanoate, but not by protein kinase C blockers in the rat. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 32: 791-797.
28. Kita H, Miura T, Miki T y col: Infarct size limitation by bradykinin receptor activation is mediated by the mitochondrial but not by the sarcolemmal K(ATP) channel. Cardiovasc Drugs Ther 2000; 14: 497-502.
29. Lamping KA, Gross GJ: Improved recovery of myocardial segment function following a short coronary occlusion in dogs by nicorandil, a potent new antianginal agent, and nifedipine. J Cardiovasc Pharmacol 1985; 7: 158-166.
30. Liang BT, Gross GJ: Direct preconditioning of cardiac myocytes via opioid receptors and KATP channels. Circ Res 1999; 84: 1396-1400.
31. Linz W, Jung O, Jung W y col: Different effects of $K_{ATP}$ channel blockers on ischemic preconditioning. J Mol Cell Cardiol 1998; 30: A18.
32. Liu Y, Sato T, O'Rourke B y col: Mitochondrial ATP-dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection? Circulation 1998; 97: 2463-2469.
33. Lu H, Remeysen P, de Clerck F: The protection by ischemic preconditioning against myocardial ischemia-and reperfusion-induced arrhythmias is not mediated by ATP-sensitive potassium channels in rats. Coron Artery Dis 1993; 4: 649-657.
34. Mizumura T, Nithipatikom K, Gross GJ: bimakalim, an ATP-sensitive potassium channel opener, mimics the effects of ischemic preconditioning to reduce infarct size, adenosine release, and neutrophil function in dogs. Circulation 1995; 92: 1236-1245.
35. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986; 1124-1136.
36. 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 (in press).
37. Noma A: ATP-regulated K channels in cardiac muscle. Nature 1983; 305: 147-148.
38. Notsu T, Ohashi K, Tanaka I y col: 5-hydroxydecanoate inhibits ATP-sensitive $K^+$ channel currents in guinea-pig single ventricular myocytes. Eur J Pharmacol 1992; 220: 35-41.
39. Notsu T, Tanaka, I, Takano M y col: Blockade of the ATP-sensitive K+ channel by 5-hydroxydecanoate in guinea pig ventricular myocytes. J Pharmacol Exp Ther 1992; 260: 702-708.
40. O'Rourke B: Myocardial $K_{ATP}$ channels in preconditioning. Circ Res 2000; 87: 845-855.
41. Pain T, Yang XM, Critz SD y col: Opening of mitochondrial K(ATP) channels triggers the preconditioned state by generating free radicals. Circ Res 2000; 87: 460-466.
42. Paucek P, Mironova G, Mahdi F y col: Reconstitution and partial purification of the glibenclamide-sensitive, ATP-dependent K+ channel from rat liver and beef heart mitochondria. J Biol Chem 1992; 267: 26062-26069.

43. Perchenet L, Kreher P: Mechanical and electrophysiological effects of preconditioning in isolated ischemic/reperfused rat hearts. J Cardiovas Pharmacol 1995; 26: 831-840.
44. Pignac J, Bourgouin J, Dumont L: Cold cardioplegia and the K+ channel modulator aprikalim (RP 52891): improved cardioprotection in isolated ischemic rabbit hearts. Can J Physiol Pharmacol 1994; 72: 126-132.
45. Rovnyak GC, Ahmed SZ, Ding CZ y col: Cardioselective antiischemic ATP-sensitive potassium channel ($K_{ATP}$) openers, 5: identification of 4-(N-aryl)-substituted benzopyran derivatives with high selectivity. J Med Cham 1997; 40: 24-34.
46. 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.
47. Sargwnt CA, Dzwonczyk S, Sleph PG y col: Cardioprotective effects of the cyanoguanidine potassium channel opener P-1075. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22: 564-570.
48. Sasaki N, Sato T, Ohler A y col: Activation of mitochondrial ATP-dependent potassium channels by nitric oxide. Circulation 2000; 101: 439-445.
49. Sato T, O'Rourke B, Marbán E: Modulation of mitochondrial ATP-dependent K+ channels by protein kinase C. Circ Res 1998; 83: 110-114.
50. Sato T, Sasaki N, Seharaseyon J y col: Selective pharmacological agents implicate mitochondrial but not sarcolemmal $K_{ATP}$ channels in ischemic cardioprotection. Circulation 2000; 101: 2418-2423.
51. Schulz R, Rose J, Heusch G: Involvement of activation of ATP-dependent potassium channels in ischemic preconditioning in swine. Am H Physiol 1994; 267: H1341-H1352.
52. Shigematsu S, Sato T, Abe T y col: Pharmacological evidence for the persistent acticarion of ATP-sensitive $K^+$ channels in early phase of reperfusion and its protective role against myocardial stunning. Circulation 1995; 92: 2266-2275.
53. Takano H, Tang XL, Bolli R: Differential role of $K_{ATP}$ channels in late preconditioning against myocardial stunning and infarction in rabbits. Am J Physiol 2000; 279: H2350-H2359.
54. Takashi E, Wang Y, Ashraf M: Activation of mitochondrial $K_{ATP}$ channel elicits late preconditioning against myocardial infarction via protein kinase C signaling pathway. Circ Res 1999; 85: 1146-1153.
55. Thornton JD, Thornton CS, Sterling DL y col: Blockade of ATP-sensitive potassium channels increases infarct size but does not prevent preconditioning in rabbit hearts. Circ Res 1993; 72: 44-49.
56. Toyoda Y, Friehs I, Parker RA y col: Differential role of sarcolemmal and mitochondrial $K_{ATP}$ channels in adenosine-enhanced ischemic preconditioning. Am J Physiol 2000; 2797: H2694-H2703.
57. Tsuchida A, Liu Y, Liu GS y col: $\alpha$1-adrenergic agonists precondition rabbit ischemic myocardium independent of adenosine by direct activation of protein kinase C. Circ Res 1994; 75: 576-585.
58. Yao Z, Gross GJ: Acetylcholine mimics ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in dogs. Am J Physiol 1993; 264: H2221-H2225.
59. Yao Z, Gross GJ: Effects of the $K_{ATP}$ channel opener bimakalim on coronary blood flow, monophasic action potential duration, and infarct size in dogs. Circulation 1994; 89: 1769-1775.
60. Yao Z, Gross GJ: Activation of ATP-sensitive potassium channels lowers threshold for ischemic preconditioning in dogs. Am J Physiol 1994; 267: H1888-H1894.
61. Ytrehus K, Liu Y, Downey JM: Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation. Am J Physiol 1993; 266: H1145-H1152.


*No trabajamos solamente para producir y sostenernos, sino para darle valor al tiempo.*

*DELACROIX*

# Estudio Multicéntrico Epidemiológico Chagásico Argentino (EMECHA)

COMITE DE CHAGAS DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Con relación a la distinta modalidad de presentación y evolución de la patología chagásica en todos sus aspectos[1], en nuestro país no se cuenta con estadísticas confiables, razón por la cual se vuelve dificultoso establecer una cuantificación cierta que determine, por ejemplo, la cantidad de enfermos pasibles de marcapasos en las distintas regiones del país, especialmente en las zonas rurales más alejadas de los centros poblados, los cuales, posiblemente, no tendrían acceso a la consulta médica, o la real cantidad de afectados que presentaron en su evolución muerte súbita, insuficiencia cardíaca u otras complicaciones, así como enfermedades concomitantes. En realidad se repiten datos que no están firmemente corroborados[2].

A la profusa información disponible con relación al aspecto que genera controversia, como es el tratamiento de la enfermedad en el período crónico[3-10] con benznidazol, debido a que las investigaciones son dispersas y a la escasez de estudios no controlados, se suma el exiguo apoyo financiero que imposibilita la continuidad de los mismos.

No escapan a este problema nuestros hermanos latinoamericanos, aun cuando algunos países cuentan con un mayor grado de organización en su sistema de salud pública.[11]

Existe una abundante bibliografía referida a la enfermedad de Chagas en todos sus aspectos pero, pese al tiempo transcurrido desde el descubrimiento de la misma, son pocas las citas relacionadas con trabajos multicéntricos que hayan producido información científica sustentable que permita extraer conclusiones fundamentales y facilite la tarea médico-asistencial.[12]

En cuanto al perfil del paciente chagásico, encuadrado en las características más comunes de la infección (período agudo), enfermedad (período de latencia), evolución y complicaciones (período crónico), no es similar en las diversas zonas geográficas de nuestro país (norte, centro, este y sur) y de Latinoamérica, probablemente por las distintas cepas del *T. Cruzi* y por otros factores inherentes al huésped.[13] Además del problema específico de la enfermedad, influyen en su evolución y complicaciones otros aspectos de la realidad de nuestros pueblos, como las carencias económicas, la falta de cobertura social, el nivel sociocultural y los hábitos indeseados, como son el tabaquismo y el alcoholismo, entre otros. Por otra parte, las leyes actuales promueven la discriminación laboral del individuo más que su protección.[14]

En lo que se refiere al control vectorial de la enfermedad, los informes son muy auspiciosos. Según Alvaro Moncayo, de la OPS[15,16], el mismo se lograría en el 2005. Simultáneamente se difunden estadísticas realizadas por los Ministerios de Salud de algunas provincias que han detectado nuevos casos de Chagas agudos.[17]

Por todo lo antedicho, el encarar un proyecto de estudio multicéntrico sin otro fin que el esclarecimiento de todos los problemas planteados, con la participación del mayor número de médicos cardiólogos y clínicos de nuestro país, orientados y coordinados por una institución científica como la Federación Argentina de Cardiología, a través del Comité de Chagas, representa un verdadero desafío no sólo para la institución sino para todos los profesionales, técnicos, políticos y funcionarios que estén relacionados, de una manera u otra, con la patología en cuestión, a fin de determinar el perfil del enfermo chagásico y establecer las estrategias para la erradicación de la afección que nos ocupa.

## OBJETIVOS

*a) Generales*

Determinar el perfil clínico del paciente chagásico en la Argentina, tanto en el ámbito regional como en el nacional.

Comité de Chagas de la Federación Argentina de Cardiología.
e-mail: comitedechagas2000@hotmail.com

*b) Específicos*

1. Establecer la prevalencia de la enfermedad en sus formas de aparición o presentación de la infección.
2. Establecer la fuente de infestación.
3. Establecer las características socioeconómicas y los hábitos tóxicos de los pacientes portadores.
4. Establecer el tiempo de evolución de la infección-enfermedad a la fecha de la encuesta.
5. Establecer las complicaciones en su evolución natural y/o tratada.
6. Determinar el tratamiento específico recibido.
7. Determinar los tratamientos cardiológicos recibidos.
8. Determinar la metodología de estudio y los distintos métodos complementarios utilizados en las diversas zonas epidemiológicas del país.

## INSTRUMENTACION DEL ESTUDIO

El estudio multicéntrico EMECHA está planificado, organizado, coordinado y dirigido por el Comité de Chagas de la FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA a través de los responsables designados al efecto. Podrán participar médicos y/o centros asistenciales públicos o privados, de complejidad diferente. Los mismos deberán ajustarse a las pautas establecidas por el Comité de Chagas y monitorizadas con el Comité de Bioética de FAC (para aquellos aspectos que lo requieran).

Los médicos y/o centros interesados solicitarán su participación en el estudio a través de la página del Comité de Chagas en el sitio *web* de la FAC o lo harán directamente al Comité o a sus miembros directivos, debiendo aceptar el protocolo en su totalidad. Los recursos humanos serán los disponibles en los distintos centros hospitalarios o salas de atención primaria de la salud (personal administrativo, médico y bioquímico).

El Comité de Chagas brindará a los médicos y/o centros participantes:

a) Un programa de computación (*software*) gratuito para la carga de datos del Estudio. El mismo será elaborado por el Instituto de Biomedicina de la Universidad Católica de Santiago del Estero (UCSE) y será puesto a disposición de los interesados mediante un convenio de reciprocidad entre la UCSE y la FAC.

b) Las planillas para la recolección de datos.

El desarrollo del estudio EMECHA está previsto en tres niveles de complejidad de recolección de datos (Complejidad 1, Complejidad 2 y Complejidad 3) con provisión de *software* a descargar del sitio *web* del Comité de Chagas en la página *web* de FAC, para los participantes que dispongan de PC.

Los médicos o centros que no dispongan de PC podrán participar llenando formularios de historias clínicas (HC) provistos por el Comité, los cuales deberán ser enviados a la Coordinación del estudio para su procesamiento.

Es requisito aconsejable, aunque no excluyente, disponer de una PC y estar comunicado por Internet para posibilitar el envío de datos y facilitar la comunicación fluida y permanente a través del sistema.

### Requisitos para médicos y/o centros para escoger los niveles de complejidad y las prácticas a realizar

***Complejidad 1***

*1. Requisitos mínimos para médicos o centros participantes:*

Electrocardiógrafo
Rx de tórax (propia o externa)
Laboratorio: HAI-TIF

*2. Requisitos de HC para ingresar datos (manuscritos o con PC):*

Pacientes con criterio de inclusión
Historia clínica manual (planilla de recolección de datos) o computarizada (*software* provisto).
ECG
Rx de tórax (tele)
Laboratorio: serología para enfermedad de Chagas (HAI-TIF)

***Complejidad 2***

*1. Requisitos mínimos para médicos o centros participantes:*

Electrocardiógrafo
Rx de tórax (propia o externa)
Laboratorio: HAI-TIF-ELISA
Ergómetro (no excluyente)
Ecocardiógrafo bidimensional
Holter 2 canales

*2. Requisitos de HC para ingresar datos (manuscritos o con PC):*

Todos los del nivel de Complejidad 1 más:
Laboratorio: HAI-TIF-ELISA
Ergometría
Ecocardiografía bidimensional
Holter 2 canales

***Complejidad 3***

*1. Requisitos mínimos para médicos o centros participantes:*

Electrocardiógrafo
Rx de tórax (propia o externa)
Laboratorio: MG-HAI-ELISA
Ergómetro (no excluyente)
Equipo para eco-Doppler (propio o externo)
Holter 3 canales (propio o externo)
Potenciales tardíos ventriculares (propio o externo)
Variabilidad de frecuencia cardíaca (propio o externo)

*2. Requisitos de HC para ingresar datos (manuscritos o con PC):*

Todos los de los niveles de Complejidad 1 y 2 más:
Laboratorio: HAI-TIF-ELISA
Ergometría
Estudio de eco-Doppler
Estudio de Holter 3 canales
Estudio de potenciales tardíos ventriculares (PTV)
Estudio de variabilidad de frecuencia cardíaca (VFC)

Podrán ser incluidos, en forma prospectiva y consecutiva, pacientes chagásicos disponibles en la "cartera" de pacientes del médico o del centro participante, o bien pacientes de reciente diagnóstico, de todas las regiones del país con criterios de inclusión.

La recolección de antecedentes se realizará de acuerdo con el nivel de complejidad de que disponga el médico o el centro participante, siendo requisito necesario para los niveles 2 y 3 disponer de PC y de acceso a Internet. En el nivel de Complejidad 1 la recolección puede ser realizada en planillas manuscritas (para ser enviada al Centro Coordinador) o en PC.

La duración del estudio será de un (1) año a partir de su lanzamiento y su correspondiente difusión, con evaluación trimestral. Las HC serán validadas por un Coordinador General del estudio. La respuesta a esta encuesta será presentada en un Congreso de FAC y puesta a disposición de las autoridades de Salud Pública.

## DEFINICION DE LA POBLACION

La población en estudio comprenderá pacientes, procedentes de zonas rurales y urbanas del país, que se ajusten a los siguientes criterios:

*Criterios de inclusión*: a) pacientes con serología positiva para enfermedad de Chagas con no menos de 2 reacciones positivas (antígeno ciliar y antígeno somático); b) edad comprendida entre 0 y 50 años (a la fecha del ingreso o del registro en HC).

*Criterios de exclusión*: a) pacientes mayores de 50 años; b) pacientes con otras patologías que puedan modificar la evolución de la enfermedad.

*Criterio de eliminación*: pacientes incluidos que no reunan los criterios de inclusión.

## MUESTRAS (CALCULO DE LA MUESTRA REPRESENTATIVA)

Población de ambos sexos, hasta 50 años, procedentes de zona rural y urbana de las provincias de la República Argentina: 32.570.000[18], estimación de la población expuesta a padecer la patología en estudio, correspondiendo a un 10% de la población expuesta (3.257.000 habitantes)[19]. La muestra representativa estimada estará en relación con la cantidad de centros participantes de las distintas regiones del país, calculado para intervalo de confianza del 95% con error alfa aceptado del 5%[20,21].

## VARIABLES EN ESTUDIO Y A CONTROLAR

### a) Variables en estudio

Se adjunta archivo (planilla) con variables que componen todo el estudio. Se ejemplifican algunas con la caracterización de las mismas.

– *Serológicas*

a) Test de inmunofluorescencia (TIF): medida en escala nominal
b) Hemoaglutinación indirecta (HAI): medida en escala nominal
c) ELISA: medida en escala nominal

– *Clínicas*

Modalidad clínica de la enfermedad (forma de iniciación o presentación de la infección: nominal
Fuentes de infección: nominal
Características socioeconómicas: nominal
Hábitos tóxicos: nominal
Evolución al momento de la encuesta: nominal
Complicaciones: nominal
Tratamiento específico recibido: nominal
Tratamiento no específico recibido: nominal
Tipo de tratamiento: nominal
Tipo de complicaciones: nominal
Tiempo de evolución: proporcional

– *Exámenes complementarios*

Tiene ECG (sí-no)
Normal o no: nominal
Tipo de anormalidad: nominal
Ritmo
Eje eléctrico
Trastornos del ritmo
Trastornos de conducción
Trastornos de la repolarización

Tiene Rx (sí-no)
Relación cardiotorácica: proporcional
Circulación pulmonar

Tiene Eco (sí-no)
Ecocardiograma normal: sí-no
Diámetro DVD en mm
Diámetro DVI en mm
Diámetro SVI en mm
Función ventricular izquierda: fracción de acortamiento (FA) en %
Fracción de eyección (FE) en %: indicar método
Septum diástole en mm

PPVI diástole en mm
AI en mm
Aorta en mm
Zonas hipoquinéticas: 1° Ausente; 2° Septal; 3° Apical; 4° PPVI; 5° Generalizada

Tiene Doppler (sí-no)
Aorta: velocidad máxima
Aorta: grad. máx
Velocidad integral flujo TSVI
Período eyectivo
Período acel.
Mitral: velocidad onda E
Vel. onda A
Relación E/A
Período de relajación isovolumétrica diastólica: en ms
Tiempo de desaceleración llenado rápido VI: en ms
Velocidad integral de flujo mitral total (VTI)
VTI onda E
VTI total/VTI onda E

Tiene PTV (sí-no)
PTV normal: sí-no
Número de latidos adaptados
Análisis temporal:
QRSd: en mseg
LAS40: en mseg
RMS40: en uV
Ruido: en Uv

Tiene variabilidad de frecuencia tardía (sí-no)
VFC normal: sí-no
Latidos total
Latidos calificados
Media RR: en mseg

– Análisis espectral
*a) 24 horas*
SDNN: en mseg
Indice SDANN: en mseg
Indice SDNN: en mseg
r MSSD: en mseg
p NN50: en %

Tiene Holter digital de 3 canales 24 horas (sí-no)
Holter normal: sí-no
Tiempo registrado: en minutos
Total de latidos registrados
Frecuencia cardíaca media: en lat/min
FC mínima: ... a hs
FC máxima: ... a hs
Presencia de arritmias: sí-no
Tipo de arritmias: 1) taquiarritmias; 2) bradiarritmias;3) ectoarritmias; 4) bloqueo
1) Taquiarritmias: a) supraventriculares; b) ventriculares; c) TVNS; d) TVS; e) torcida de punta
2) Bradiarritmias: a) bradicardia sinusal; b) Paros sinusales
3) Ectoarritmias: a) EV aisladas; b) EV frecuentes: media horaria: ...; c) duplas; d) monomorfas; e) polimorfas
4) Bloqueos: a) AV: 1$^{er}$ grado, 2° grado, 3$^{er}$ grado; b) intraventricular: BCRD, BCRI, HBAI
Episodios de bradicardia sinusal nocturna con FC menor de 50 lat/min
Episodios de taquicardia sinusal con FC mayor de 130 lat/min

**b) Variables a controlar**
b.1. Edad, proporcional
b.2. Sexo, nominal
b.3. Procedencia (escala nominal), con categoría de: zona rural o permanencia temporaria en esa zona
b.4. Antecedentes personales patológicos: epidemiología para Chagas, enfermedades propias de la infancia, antecedentes congénitos, etc.
b.5. Hepatomegalia
b.6. PAS: escala proporcional
b.7. PAD: escala proporcional
b.8. FC: escala proporcional

## ADMISION DE PACIENTES, RECOLECCION DE ANTECEDENTES, EXAMEN FISICO Y COMPLEMENTARIOS

El paciente será seleccionado con la finalidad de realizar la historia clínica mediante examen médico y complementarios.

### Exámenes de sangre

A los pacientes incluidos se les realizarán los siguientes estudios serológicos:

1. *Test de inmunofluorescencia* (TIF) con antígenos formados por epimastigotes formolados en improntas preparadas con 10 a 15 parásitos por campo microscópico de 400 aumentos; se utiliza una antigammaglobulina marcada con isotiocianato de fluoresceína, azul de Evans y sueros testigos positivos y negativos titulados; la lectura se realiza utilizando un microscopio binocular provisto de equipo de epifluorescencia[22].

2. *Hemaglutinación indirecta* (HAI) con antígenos provenientes del sobrenadante de un lisado crudo total de epimastigotes de *Trypanosoma Cruzi*, con lo que se sensibilizan glóbulos rojos de carnero previamente tratados con ácido tánico para modificar su superficie (*kit* comercial). Se realiza utilizando policubetas de poliestireno de 96 pocillos y realizando diluciones de los sueros problema y de los testigos negativos y positivos.

3. *ELISA* convencional con antígenos formados por moléculas solubles obtenidas por ruptura de los parásitos enteros, purificados por distintos medios (monoclonales, fraccionamiento celular, etc.) y adsorbidos en forma pasiva a una fase sólida (superficie de poliestireno); la reacción final se lee en un lector de ELISA.

**Examen físico y complementario**

Al ingreso en el estudio se realizarán los siguientes exámenes:

a) Anamnesis sobre antecedentes personales fisiológicos y patológicos

b) Examen físico

c) Exámenes complementarios (según corresponda al nivel de Complejidad escogido por el médico o centro participante, con o sin *software* suministrado)

Electrocardiograma (ECG)
Radiografía de tórax (Rx)
Ergometría
Holter
Variabilidad de frecuencia cardíaca
Potenciales tardíos ventriculares
Eco Doppler cardíaco

## DISEÑO

El estudio contempla un diseño, de acuerdo con el Problema Científico planteado de *cuantificación*, que surge al momento de la recolección de datos: de tipo *prospectivo*; a la intervención del autor: *observacional* y al número de mediciones realizadas a la variable dependiente: *transversal*.[20,21]

## PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Se confeccionarán planillas para el registro de los datos o bien se cargarán directamente los datos en la PC.

## METODO DE ALMACENAMIENTO DE LOS DATOS

Las planillas serán volcadas en un programa de computación confeccionado mediante Visual Fox V 5 bajo Windows[23], con soporte de una computadora personal con una requisitoria mínima de: procesador Pentium III, 128 MB de RAM, rígido de 20 GB, monitor VGA, con sistema operativo Windows 98.

## TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS DATOS OBTENIDOS

Se aplicará un tratamiento estadístico a las variables mediante la aplicación de pruebas que resuman medidas de tendencia central y de dispersión; se utilizarán pruebas de diferencia de las medias (test de Student) para comparar los títulos de anticuerpos de *T. Cruzi*. Para cada una de las variables observadas se construirá una tabla de frecuencias. Para las variables continuas se calcularán: promedio, desvío estándar, error estándar e intervalos de confianza (95% para la media poblacional). Para las variables cualitativas se aplicará el chi cuadrado de Pearson y para las variables cuantitativas la prueba de t de Student. Se utilizará el programa estadístico BMDP New Systems[24].

| *Actividad* | *Tiempo en bimestre* | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 0 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Diseño de protocolo | x | x | x | x | | | | | | |
| Búsqueda bibliográfica | x | x | x | x | | | | | | |
| Consideración del protocolo al Comité de Investigaciones | | | x | | | | | | | |
| Implementación del protocolo en el ámbito nacional | | | | x | | | | | | |
| Selección de pacientes a estudiar | | | | | x | | | | | |
| Realización de historia clínica y exámenes | | | | | x | x | x | x | x | x |
| Recolección y carga de datos | | | | | x | x | x | x | x | x |
| Concentración de información por Centro Coordinador | | | | | | x | x | x | x | x |
| Análisis de datos | | | | | | x | | x | x | |
| Informes preliminares | | | | | | x | | x | x | |
| Informe final | | | | | | | | | | x |

## DISPONIBLE EN EL SITIO WEB DE LA FAC

El protocolo se encuentra disponible en la página *web* del Comité de Chagas en el sitio de la Federación Argentina de Cardiología, en Internet.

## PLAN DE TRABAJO

Son mencionados precedentemente.

– Diseño del protocolo. Búsqueda bibliográfica.

– Consideración del protocolo por el Comité de Investigaciones Clínicas para su aprobación.

– Implementación del protocolo en el ámbito nacional mediante la provisión de *software* en forma directa o bajado de Internet.

– Selección de los pacientes a estudiar por los médicos y/o centros participantes.

– Realización de historia clínica, exámenes clínicos y métodos complementarios.

– Recolección y carga de datos.

– Concentración de la información en el Centro Coordinador del Comité de Chagas.

– Análisis de los datos. Formulación de las conclusiones.

– Informes preliminares.

– Informe final.

## TRANSFERENCIA DE LA INVESTIGACION

Los resultados de esta investigación constituirán una actualización de la información relacionada con las diversas etapas de la enfermedad de Chagas, tanto en el ámbito regional como en el nacional. Deseamos que se constituyan en un aporte valioso para la comunidad científica, que permitan un conocimiento más claro y profundo de este problema y que contribuyan a su erradicación.

## Bibliografía


1. Esquivel ML, Segura EL: Estimación del número de infectados chagásicos en la Argentina. Medicina (Bs. As.) 1994; 54: 91-92.
2. Sosa RR, Gallerano RH: La mortalidad de la enfermedad de Chagas en el seguimiento evolutivo por 5 años o más. XVIII Congreso Argentino de Cardiología, Buenos Aires, 1999.
3. Viotti R, Vigliano C, Armenti H y col: Treatment of chronic Chagas' disease with beznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. Am Heart J 1994; 127: 151-162.
4. Barclay CA, Cerisola JA, Lugones H y col: Aspectos farmacológicos y resultados terapéuticos del beznidazol en el tratamiento de la infección chagásica. La Prensa Médica, 1978; 65: 239-244.
5. Cichero HA, Segura E, Quatrochi JC: Evolución clínico-parasitológica y tolerancia a la droga de 33 niños con infección chagásica crónica tratados con Bay 2502. Bol Chil Parasitol 1969; 24: 59-62.
6. De Andrade ALS, Zicker F, De Oliveira RM y col: Randomized trial of efficacy of beznidazole in treatment of early Tripanosoma Cruzi infection. Lancet 1996; 348: 1407-1413.
7. Del Barco M, Striger M, Arias E y col: Respuesta al tratamiento en niños con infección chagásica crónica. Medicina (Bs. As.) 1993; 53 (Suppl I): 78.
8. Fabro D, Arias E, Streiger M y col: Infectados chagásicos en fase indeterminada con más de 15 años de seguimiento. Evaluación de la quimioterapia específica. Medicina (Bs. As.) 1997; 57 (Suppl III): 42-43.
9. Ferreira HO: Tratamiento da forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox o benznidazol. Rev Soc Bras Med Trop 1990; 23: 209.
10. Viotti R, Vigliano C: Chronic Chagasic cardiomyopathy. Clinic and serologic evolution with and without beznidazole in long-term follow-up. XVIII Congreso Argentino de Cardiología, Buenos Aires, 1999.
11. Organización Mundial de la Salud. Demographic Year Book 1983. New York, 1985.
12. Becker D, Del Prado C, Mansullo E y col: Un análisis del mal de Chagas. La Nación, Argentina, 30 de junio de 1987, pp 14-15.
13. Storino R, Milei J: Enfermedad de Chagas. Buenos Aires, Doyma Argentina SA 1994; pp 209.
14. Britto C, Cardozo A, Silveira C y col: Problemática de la enfermedad de Chagas, Simposio Internacional, Academia Nacional de Medicina 1999. Medicina (Bs. As.) 1999; 59 (Suppl II): 176-178.
15. World Health Organization: Control of Chagas' Disease. WHO Techni Rep Serv N° 811, Genève, 1991.
16. Storino R, Milei J: Enfermedad de Chagas. Buenos Aires, Doyma Argentina SA 1994; pp 259.
17. Resolución Secretaría de Programas de Salud, Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. Norma N° 28/99.
18. Censo Nacional 1991.
19. Epi Info Version 5.01. Software para control epidemiológico. World Health Organization. Global Program on AIDS. Genève, Switzerland, 1990.
20. Castiglia V: Principios de investigación biomédica. Buenos Aires, Ed. Gráfica Sur Editora 1998.
21. Bazerque P, Tessler J: Método y técnicas de la investigación clínica. Buenos Aires, Ed. Toray Argentina 1982.
22. Mendez R, Hoshina-Shimizo S, Moura da Silva R y col: Serological diagnosis of Chagas' disease: a potential confirmatory assay using preserved protein antigens of Trypanosoma Cruzi. Laboratorio de Inmunología. Universidad Federal de Uberlandia, Minas Geraes, Brasil.
23. Fox Pro Version 2,6 bajo Windows. Microsoft Corporation, Atlanta, EEUU, 1994.
24. BMDP New Systems for Windows, Version 1.12. Statistical Software Inc., Los Angeles, EEUU, 1994.
25. Página del Comité de Chagas de FAC, en el sitio de la Federación Argentina de Cardiología en Internet. www.fac.org.ar/comites/multicéntricos.

# La Universidad del siglo XXI

PEDRO WENCESLAO LOBO*

Autoridades presentes, señores profesores, señores médicos egresados, alumnos, familiares, señoras y señores:

Agradezco profundamente a las autoridades del Instituto de Cardiología por su invitación pues cuidar la vida universitaria es primordial en la formación profesional de los egresados. Sin embargo, nuestras actividades cotidianas nos absorben de tal modo que ya no nos queda tiempo para pensar en la Universidad y en los también importantes temas conexos a la misma en su relación con la sociedad.

Recordemos que durante más de cuatro siglos la Universidad ha sido llamada "universidad del espíritu". Lugar de encuentro con las más altas esferas del conocimiento, que conformaban la "mente del emperador", rescatada como denominación de la nooesfera por Roger Penrose en un reciente libro.

El cardenal Newman se refería a la Universidad como medio educacional que permitía el acceso del individuo al saber y a la educación liberal. El modelo de Universidad que preconizaba Jaspers estaba conformado por una comunidad de investigadores y esto llevó al paradigma de Humboldt de la aspiración de la humanidad a la conquista de la verdad.

En el proyecto de Whitehead la Universidad era un hogar de progreso, una vocación de la sociedad al desarrollo indefinido, donde la enseñanza y la investigación estaban al servicio de la imaginación creadora.

La Universidad era el fermento de la sociedad y ello permitió, en la Argentina, la reforma universitaria tendiente a establecer una comunidad independiente, pero ligada a la sociedad de la que proviene y a la que modela, que debe actuar con total libertad e independencia académica.

Ya a fines del siglo XIX y comienzos del siglo XX aparecieron las "universidades del poder", basadas en moldes intelectuales, y la Universidad llamada "napoleónica", imbricada en la estabilidad política del Estado, que brindaba una enseñanza profesional uniforme confiada a un cuerpo organizado con una clara estructura jerárquica administrativa. En esas ideas se inspiraron muchas de nuestras universidades latinoamericanas y argentinas, tanto del ámbito estatal como del privado.

Como reacción a esos modelos surgió la idea de la Universidad como factor de producción, estructurada por el Consejo de Ministros de la Unión Soviética y de Cuba y que respondía a los parámetros de la sociedad comunista de esos tiempos.

La Universidad era considerada también como centro de revolución permanente y de este ámbito surge el movimiento que da lugar a la famosa "jornada de las rosas" en Francia. Estas ideas luego pasan a Alemania y son concretadas en la China comunista en donde la Universidad fue instrumento de una revolución integral y permanente.

Luego de este proceso surgen las universidades llamadas "modernas" que obedecen al claro esquema de privilegiar la enseñanza. En esta línea están las "universidades que enseñan" mientras que otras instituciones combinan la enseñanza con la investigación y tratan de vertebrar ambas actividades privilegiando la investigación o la enseñanza. Finalmente están las llamadas "top universidades", instituciones de primer nivel que dan preeminencia a la investigación científica y a la especialización profesional de los ciclos de postgrado. En estos tipos de universidades modernas no se excluyen aquellas instituciones de educación superior que siguen cultivando la idea de la "universidad del espíritu", en donde se promueve tanto la enseñanza como la investigación, procurando ser muy buenas universidades de enseñanza pero a su vez consolidando importantes grupos de investigación en disciplinas vinculadas con la misma. Es lo que hace cuarenta años ya pregonaba Houssay afirmando que "no hay Universidad si no hay investigación y si esa investigación no tiende a resolver los problemas de la sociedad".

En la Universidad deben producirse grandes cambios no sólo en lo referente a la investigación y a la enseñanza sino también en lo que respecta a la

---

Conferencia pronunciada en el Acto Académico de Egreso de la IX Promoción de Médicos Residentes del Instituto de Cardiología. San Miguel de Tucumán. 28 de mayo de 2001

* Rector UNSTA (Universidad Nacional Santo Tomás de Aquino)

organización administrativa y a las tareas de extensión o de relación con la sociedad.

Trataremos sucesivamente de estos diferentes desafíos en la transformación de la educación superior universitaria.

Por su naturaleza misma las instituciones son conservadoras y las educativas lo son aún más. La resistencia docente paraliza los cambios en los planes y programas de estudio y así se repiten contenidos y se aplican siempre los mismos métodos, sin considerar los cambios del entorno. Sin embargo, las nuevas necesidades en la formación profesional exigen métodos y contenidos acordes con los vertiginosos cambios que se han producido en estos últimos años.

El sociólogo noruego Johan Galtung, prestigioso especialista en educación superior, se refiere a esta situación al narrar la siguiente historia:

Un pueblo primitivo decide organizar una institución educativa para enseñar a los niños lo necesario para defenderse en la vida. Es así que se crea una escuela perfectamente adaptada a lo que requería ese período paleolítico, en la cual se enseña a construir cabañas de hojas y ramas, a transformar las piedras en navajas de cortantes filos y agudas puntas de flechas o contundentes hachas, a localizar los mejores frutos, a distinguir las hierbas venenosas de las curativas, a atrapar pequeños roedores y grandes mamíferos.

La culminación de este peculiar plan de estudios es el adiestramiento para lograr escapar del tigre o bien, en ocasiones especiales, a matarlo contando para ello con el esfuerzo colectivo. Galtung designaba a este imaginario plan de estudios la *currícula del tigre*, pues durante siglos la escuela funcionó regularmente contribuyendo al bienestar de la tribu. Sin embargo cuando llegó el nuevo período glaciar desapareció la selva y una gruesa capa de hielo cubrió el paisaje quedando reducida la vegetación a algo de musgo y líquenes adheridos a las rocas.

Ante esta circunstancia la tribu tuvo que aprender a cortar bloques de hielo para construir iglús, a fabricar trineos y anzuelos, a cazar focas y a aprovechar la grasa y las barbas de las grandes ballenas que a veces llegaban moribundas a la playa, a escapar o a matar al gran oso blanco.

Pero la escuela se resistió a cambiar su rutina centenaria y, aduciendo fidelidad a sus antiguas tradiciones y saberes, seguía enseñando la *currícula del tigre.*

Esta historia es mucho más que una original y bella fábula, y reflexionando sobre la misma advertimos que en ella se refleja, sin exageración ni fantasía, la resistencia al cambio que se produce en las instituciones, con el consecuente riesgo de irrelevancia que las acecha.

Yogi Berra afirmaba, en 1925, que el futuro no será o no parecerá lo que acostumbraba ser. Esta aseveración podríamos adaptarla a las universidades diciendo que el futuro universitario ya no se asemejará a lo que solía ser.

En lo referente a modificación curricular tratemos, a modo de muestra, un sector de la Educación Superior.

En el área de la enseñanza de las ciencias y en la investigación como sustento natural de la enseñanza, se optó por el modelo de "vivir para la ciencia" según el cual algunos científicos se dedican al cultivo del conocimiento por el conocimiento mismo y esperan que las aplicaciones surjan con posterioridad, sin dejar que ellas se conviertan en el motivo determinante de sus acciones. En cambio, la tarea de los técnicos siempre se limita a "vivir de la ciencia", pues los mismos aplican los logros de la ciencia a las cosas prácticas o cotidianas.

Sin embargo últimamente el rol de la técnica ha cobrado una dimensión diferente y las tecnologías, o sea los diseños de la técnica, se han convertido en un área de suma importancia.

En la Argentina, en especial, así como en muchos otros países, a pesar de que desde muchos organismos oficiales, foros de sociedades científicas o cátedras universitarias se proclama la búsqueda del desarrollo de las tecnologías, la misma ha sido descuidada. A la técnica se la considera como una simple consecuencia de la ciencia y no como un área fundamental en la enseñanza de la misma.

La solución más adecuada quizás sea la intermedia, que está siendo adoptada actualmente por muchas universidades exitosas del Reino Unido mediante la reducción del tiempo de duración de los estudios superiores.

Por ejemplo, los *bachelors* eran de cuatro años, las maestrías de dos años y los doctorados de dos años, es decir que para obtener un doctorado eran necesarios ocho o nueve años.

Este diseño ha cambiado totalmente y en la actualidad los *bachelors* son de tres años. También puede haber algún *bachelor* de cuatro años o bien un *bachelor* de tres años y una maestría con un año más.

De este modo a los cuatro años se obtendría un *bachelor* especializado o un *magister*, o *master* según la terminología inglesa.

En el caso de la química se vertebra con cursos especializados dirigidos a satisfacer intereses industriales o ligados a las escuelas de negocios, a la psicología, a las neurociencias, etcétera. Es decir que los *bachelors* ya no son solamente *bachelors in sciences* sino que son *bachelors* en química y estudios de negocios, en química y psicología, en química y medio ambiente, en química y gestión industrial, etcétera.

Los doctorados pueden ser emprendidos desde un *bachelor* de tres años, sin necesidad de pasar por un *master*, y en este caso el doctorado no debería superar los tres años.

Vemos así que se pasa de un diseño de ocho o nueve años de duración para la obtención de un doctorado a otro de seis años como máximo.

Es probable que la mayoría del alumnado elija algún *master*, ya sea con un año intermedio o el posterior a un *bachelor* de tres años, para que al cabo de cuatro años de estudios, a una edad de 21 o 22 años, ya sea posible la inserción en la actividad productiva del país.

Este diseño intermedio entre el de "vivir para la ciencia" y el de "vivir de la ciencia" posiblemente sea el más adecuado para países que, como el nuestro, están intentando adecuarse a los esquemas del mundo desarrollado.

La Universidad tendría pues un rol excepcional para discernir el valor de verdad en el futuro, al tener que hacer frente a estas paradojas planteadas por la nueva "sociedad de la informatización o del conocimiento". En la formación de sus estudiantes y en sus tareas de investigación y desarrollo deberá optar por las siguientes líneas: 1) especialización o generalismo, o sea, formación de especialistas o generalistas; 2) originalidad o sabiduría convencional; 3) parcialización en la ciencia o interrelación entre las mismas; 4) ciencia y metaciencia.

Del análisis a la síntesis, aceptando que la realidad es un polígono multifacético y, por lo tanto, se debe fomentar la multidisciplinariedad y la interdisciplinariedad.

En toda América Latina, a partir del 1970, la función cultural de la Universidad fue relegada, casi olvidada. La implantación de modelos importados sin real análisis local, dirigidos al entrenamiento y derivación del conocimiento "útil" y apropiado para la actividad económica, en ciertos casos ha subordinado a la institución universitaria a un pragmatismo falso y alienante de la realidad.

En estos países son pocas las instituciones de educación superior que siguieron la tradición disciplinaria de las grandes Universidades, fortaleciendo sus áreas de educación básica y profesional, incorporando profesores realmente dedicados a los estudiantes para transmitirles lo mejor de sí mismos.

El papel cultural de la Universidad debe ser el pilar básico que le permita desempeñar su importante rol en la construcción de la sociedad democrática contemporánea.

La cultura, en términos amplios, incluye ciencia y tecnología, las cuales no pueden estar disociadas del ambiente cultural. La cultura fue definida magistralmente por Jean Guitton como "el dominio del conocimiento más que el despliegue beatífico de un saber".

Siempre es bueno recordar que las Universidades son instituciones que deben preservar el conocimiento humano (en las mentes de sus profesores y alumnos, en las bibliotecas y bancos de datos, etc.). Deben transmitir el conocimiento humano a las nuevas generaciones utilizando todas las tecnologías disponibles, para renovar y enriquecer el mismo aplicándolo a problemas concretos y, lo que es más importante, evaluando y reflexionando sobre las consecuencias sociales de esa aplicación.

Hay un profundo abismo entre entrenamiento profesional y formación cultural. Algunas medidas sencillas, aunque provoquen resistencias, pueden ayudar a salvar las distancias y facilitar al estudiante la incursión en campos del saber que, aparentemente, no se relacionan con su futuro profesional. Cualquiera sea la carrera elegida se deben transmitir a los estudiantes los valores primordiales que les permitan llegar a una visión holística del mundo.

Las Universidades no pueden imponer estos valores en los individuos sino que en su misión sólo cabe ofrecer todos los medios y oportunidades para el ejercicio del libre albedrío que le permitirá a cada uno responsablemente elegir su camino. Newman y Jaspers decían que la honestidad del maestro está en permitir al discípulo conocer todas las Escuelas y no en iniciarlo en una sola, como sucedía en el antiguo Egipto en tiempos de Pitágoras.

Las actividades de formación y de investigación deben ser dirigidas por profesores con experiencia relevante en esos campos del Saber, permitiéndose simultáneamente la reflexión sobre las consecuencias morales y sociales de los procesos que se consideran.

Es necesario repensar la Universidad que tenemos, condicionada al mercado de trabajo, no calificada en la preparación de los estudiantes para la confrontación de problemas reales y para el análisis crítico, fragmentada en Carreras en donde los profesores se aíslan en asignaturas encerradas en sí mismas.

No es suficiente evaluar la Universidad con métodos eficaces para llegar a conclusiones temporales de relativa utilidad. Es necesario, además, analizar el tipo de institución que es, observar si está respondiendo a los objetivos deseados, hacerla parte de nosotros, convertirla en una "idea" que conduzca nuestras vidas.

En general, no nos gusta revisar nuestros métodos y procesos, y preferimos corregir los defectos sin reparar en la causa que los provocó, sin analizar las posibles fallas estructurales existentes.

Por ejemplo, cuando verificamos que una industria causa polución, optamos por crear otra industria más que produzca equipamientos para protec-

ción o reducción del problema. Sin embargo, las causas de la polución o de su existencia no son objeto de cuestionamientos. Del mismo modo, cuando observamos que la Universidad forma intelectuales que no consiguen trabajo o que prepara deficientemente a sus egresados para que asuman responsabilidades sociales, buscamos medidas correctivas paliativas, sin preocuparnos en discernir sobre la misión de la Universidad.

Nuestro modelo universitario está fuertemente vinculado con un tipo de sociedad caracterizada por la atomización de sus actividades y por el aislamiento creciente del Estado de sus responsabilidades esenciales.

Conviene acordar que tal tipo de sociedad no es universal y tampoco eterna. Es necesario un nuevo modelo que forme hombres y mujeres comprometidos con la ética y la solidaridad en la plenitud de su condición humana. El deber de la Universidad es con el Hombre, no con las distintas ramas del conocimiento; por eso debe buscar el saber y transmitirlo, en el sentido de ayudar al prójimo en la búsqueda de la felicidad y a vivir la plenitud de su condición humana.

¿Conseguiremos cambiar la Universidad? Seguramente que sí, pero antes deberemos superar algunas cuestiones fundamentales.

De acuerdo con los documentos producidos por la UNESCO, por ejemplo, en las Conferencias sobre Educación Superior, realizadas en La Habana (1996) y París (1998), en concreto convendría hacer lo siguiente:

1) *Prestar atención para que con la Educación Superior no ocurra lo que ha pasado con la preservación del medio ambiente.*

En 1992, en la Gran Conferencia Mundial sobre Medio Ambiente, realizada en la ciudad de Río de Janeiro, hubo un compromiso de los países con el Desarrollo Sostenido.

La definición de Desarrollo Sostenido es: "desarrollo que satisface las necesidades del presente sin comprometer la capacidad de las futuras generaciones de satisfacer sus propias necesidades". Esta idea fue consensuada y aceptada por todos los países participantes en la denominada "Agenda 21".

A partir de ello parecía muchísimo más fácil alcanzar la sustentabilidad en América Latina. Ocho años después de la Conferencia de Río, sin embargo, verificamos que la agresión al medio ambiente ha aumentado con los incendios de bosques y los residuos agrícolas, con la polución de las aguas, la desertificación, etcétera.

En lo que concierne a la Educación Superior debemos tratar de que no sean olvidadas las pautas sugeridas por la UNESCO.

2) *Transformar la Universidad que adiestra fundamentalmente para la competitividad en una Universidad que prepara fuertemente para la solidaridad.*

Cierta vez leí la siguiente historia. Dos hombres eran perseguidos por un tigre; ambos corrían y el tigre corría atrás. Uno le dijo al otro: "no conseguiremos correr más que el tigre". Y el segundo le contestó: "No estoy intentando correr más que el tigre. Estoy intentando correr más que tú". Según el narrador, esta historia caracteriza al hombre latinoamericano en su egoísmo, en su individualismo, en su incapacidad de unirse a otros para enfrentar los grandes retos de nuestro tiempo.

3) *Preservar el carácter regional de las Universidades para la conservación de las raíces culturales de cada país.*

Hay culturas específicas que propician elementos que identifican a grupos e individuos, proporcionando diferentes perspectivas para la solución de problemas universales. Las Universidades deben participar en el proceso de globalización, enriqueciéndolo con las diferencias culturales. De ese modo estarán contribuyendo a la humanización de la globalización. Deben ser universales, pero vestidas con el ropaje de su país, de su región, atendiendo a las necesidades de su pueblo.

4) *Subrayar y consolidar el carácter público de la Universidad estatal o privada. La Universidad debe ser pública y proporcionar educación de calidad a todos, sin discriminaciones de ningún tipo.*

El abandono del carácter público de la Universidad influye decisivamente en el aumento de la exclusión en América Latina. La educación no es y nunca podrá ser considerada actividad comercial para que no haya riesgos de inviabilizar el futuro.

No debemos confundir el control de gestión de la Educación Superior con el de instituciones de otro tipo o nivel de enseñanza. El más valioso indicador es la calificación de sus egresados y no el superávit financiero o el número de alumnos.

5) *Es indudable que si una Universidad emprende el camino de la investigación deberá elegir con claridad entre la mayor capacidad en conocimientos o la integración al desarrollo científico-tecnológico que se está produciendo en casi todos los países.*

Si su decisión es la segunda, deberá privilegiar las líneas de investigación aplicada que busquen en los llamados *spin-off* o generación de nuevas empresas o desarrollos ligados a las ya existentes, su razón de ser para poder retener en su seno a los buenos investigadores y participando accionariamente en esos emprendimientos para mejorar su situación económico-financiera.

Si su decisión es la primera, deberá estar segura de poder afrontar con recursos propios esas investigaciones o de conseguirlos de Fundaciones u otros

organismos nacionales o internacionales, para no crear falsas expectativas entre sus docentes y estudiantes.

Me permito, para finalizar esta conferencia ante un público tan selecto que sabrá perdonar mi osadía, hacer un par de reflexiones directamente ligadas al rol del médico en la sociedad. Una de ellas es un recuerdo de don Federico Leloir, quien me honrara con su amistad y con quien integramos comisiones y jurados, entre ellos el del Premio Bunge y Born de Química. Cuando éste fue otorgado, hace ya veinte años, al eminente médico y químico profesor Dr. Stopanni, en la presentación, antes de entregar el Premio, dijo Leloir: "Entre las profesiones universitarias, la del médico es quizás la más profundamente humana y no es extraño que ese interés por el hombre lleve a los más altos niveles de la investigación científica para solucionar en parte sus sufrimientos".

La segunda es la siguiente: el Santo Padre dirigiéndose a los docentes universitarios durante el *Giubileo delle Universitá* realizado en septiembre del año pasado, expresó que "los hombres y mujeres intelectuales nunca dejarán de preguntarse cuál es el valor de la persona humana y cualquiera podría parafrasear al anciano filósofo diciendo «Yo estoy buscando al hombre»".

Todos sabemos que la denominada Ciencia Moderna nació en el primer cuarto del siglo XVII cuando Galileo enunció formalmente la Ley de la Gravedad y Kepler formuló las trayectorias de los planetas. Desde ese entonces la ciencia aceptó la "matematización" de los procesos físicos y el determinismo imperante en los mismos, sustituyendo con hechos técnicos innegables el relato del mundo fenoménico, en el cual sólo cabían juicios sobre el devenir en los que impropiamente, conforme con esta visión científica, se aplicó la noción de ser que imperaba en las Escuelas y Academias desde Platón y Aristóteles.

Hasta mediados del siglo XX se aceptó que la Ciencia era incapaz de descifrar los misterios del ser viviente complejo, en especial del ser humano.

Pero si el hombre es imagen de Dios, es un microcosmos o *microthéos* y, como tal, ocupa el grado superior de la jerarquía de los organismos vivientes en la naturaleza. Además, en tanto es un microcosmos, lleva en sí el enigma del mundo.

Por lo tanto, es imprescindible conocerlo para comprender el Universo, y el misterio que lo envuelve se descifrará posiblemente a partir de su acabado conocimiento que, con el avance actual de la Ciencia, parece cada vez más posible. Sin embargo, no debemos caer en la tentación de Protágoras o del Renacimiento según la cual "el hombre es la medida de todas las cosas" con lo cual se ha simbolizado la paradoja de todo humanismo. El conocer el origen de la vida, descifrar el genoma humano, entender lo mental y lo espiritual, es un gran avance científico, pero sin olvidar la condición de creatura y su destino de eternidad.

Adoptemos pues la actitud del filósofo que ama la verdad y no la del sofista que experimenta con la inteligencia como una apertura radical frente a la realidad y su significado. Debemos valorar las capacidades de la razón humana para entender y humanizar la realidad y no para manipular a la misma sin otro límite que los medios técnicos disponibles.

Como universitarios bien sabemos que este dilema no sólo afecta hoy al ambiente cultural de nuestra época, que valoriza la dimensión instrumental de la ciencia y la técnica por encima de cualquier consideración relativa a la moralidad de los actos humanos, sino que afecta también a la Universidad, al sentido de nuestro trabajo cotidiano y, consiguientemente, a nuestra actitud y vocación de servicio a las personas y a las culturas en que vivimos inmersos.

Muchas gracias.

*Un derrumbre de doctrinas no es un desastre: es una oportunidad.*

*WHITEHEAD*

## MENSAJE DEL PRESIDENTE DE LA FAC



Está pasando ahora mismo, en todos los órdenes de la vida del país y no hay una sola organización que no se vea afectada: las instituciones argentinas y sus modelos de liderazgo se enfrentan a una crisis terminal.

Es un momento histórico en el que tenemos el doloroso privilegio de vivir e influenciar por acción u omisión; ahora sí que todos somos responsables del futuro que nos espera.

Y es cierto que muchos nos encontramos agotados habiendo trabajado durante los últimos 30 años en una eterna búsqueda de un ideal, siendo frustrados una y otra vez; pero en esta ocasión depende de cada uno y habrá que transformar cansancio – por medio de la experiencia – en acción más relajada y eficaz.

Trabajamos muy duro desde hace dos años cuando esbozamos un cambio que debía modificar profunda y benéficamente las estructuras de la Federación, no solo en la faz administrativa sino en su esencia. Entendimos que era el momento para que antiguos usos y costumbres generadas en los orígenes de la Federación fueran reemplazados por reglas orgánicas modernas y eficaces.

En el Confederal pasado 31 Delegados sobre un total de 33 Sociedades avalaron esta dirección tomada y aprobaron el cambio de Estatutos que promoverá sólidamente el desarrollo de la FAC.

Pero sabemos que está pendiente un esquema de reglamento sobre las condiciones básicas que deben regular la elección de la Mesa Directiva: solo así evitaremos las recidivas que padecemos en la Federación. Queremos instrumentar transiciones no traumáticas haciendo que ambas Mesas Directivas, tanto la entrante como la saliente, trabajen un tiempo en conjunto.

Y también ya hay un acuerdo sobre las tres premisas básicas requeridas en la conducción de la Federación; ellas son:

a) una conducta ética y un compromiso total con la Federación;

b) antecedentes institucionales y científicos que garanticen la capacidad de conducción de la FAC; y

c) presentar y lograr un consenso amplio en el proyecto de trabajo a realizar durante los dos años de gestión, debiendo éste ser refrendado por el Confederal.

Todo esto significará un cambio muy positivo en la dinámica de nuestra Federación y facilitará el difícil panorama de los próximos años, en que solo la transparencia y un liderazgo claro permitirán afirmar los logros conseguidos y avanzar hacia otros.

Como muchos de ustedes ya conocen, tuvimos una intensa actividad en las Sociedades, un exitoso Congreso Nacional y pudimos continuar con el II Congreso Virtual a pesar de la crisis. Así también algunos procesos ya están en marcha: la Secretaría de Docencia está trabajando con Cetifac, la Mesa Directiva, la Revista, Cetifac y las Sociedades están construyendo la ansiada base única de datos y hay mucho más por hacer. Todas estas estructuras, incluida la Mesa Directiva, deberán aprender a resignar algo de independencia en pos del bien común.

En cuanto a la realidad nacional, se hace claro que la Federación nos pide un nuevo esfuerzo, ya sea a los dirigentes o a los cardiólogos involucrados en las actividades científicas o institucionales. A todos, más de una vez, nos invade el desasosiego y la tentación de bajar los brazos; cada uno sabe del esfuerzo de restar horas a la familia, al sueño o al trabajo personal y volcar un plus de energía constructiva en nuestra Federación.

Además, parece claro que este año en particular y los próximos en general no serán de grandes realizaciones o sorprendentes éxitos. Sabemos que durante este tiempo la Federación nos pedirá solo trabajo y entrega. Y es por ello que pedimos a todos nuestros amigos colegas que no nos abandonen y convocamos a los más capaces, los más fuertes, a quienes el compromiso de asumir no los haga retroceder y se atrevan a unirse en este desafío común.

En estos tiempos que vienen no solo construiremos FAC, como dirigentes contribuiremos a liderar el camino y el cambio de la Argentina toda, y quizás esto sea lo más significativo que podamos rescatar de nuestras vidas cuando – en lo personal – nos llegue el momento de hacer la síntesis final.

Nuestras fuerzas son mayores de las que suponemos: el contacto permanente que tuvimos con los distintos Presidentes de Sociedades en cada uno de los Confederales Regionales nos ha confirmado el formidable potencial de la Federación como formadora de profesionales y transformadora de realidades.

¿Qué nos falta para producir realidades aún más contundentes? Creemos que, simplemente, lograr más interconectividad en nuestras estructuras y mayor sentido y orgullo de pertenencia en nuestros miembros.

Desde la Comisión Directiva, queremos agradecerles a todos porque sentimos el apoyo a esta gestión y esto nos ha permitido sostener nuestro camino. En este camino no hay retorno, solo el futuro nos espera; y será el futuro que queramos y podamos construir.

¡Dios nos ayude a hacerlo lo mejor posible!

DR. NESTOR VITA

## ■ Qué es y para qué sirve PROCARDIO

Desde hace dos años, la FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA y la Editorial Médica Panamericana han elaborado un Programa de Educación Médica Continua a Distancia denominado PROCARDIO que tiene por finalidad ofrecer a los cardiólogos argentinos un medio escrito de razonamiento y actualización en Cardiología, elaborado pedagógicamente de tal forma que le permite al lector una comprensión y retención de los conocimientos que no siempre son los adecuados en los distintos libros y/o revistas de lectura cardiológica.

Cada eje temático es presentado por un relator de reconocida trayectoria en la materia y por una pedagoga también de reconocida trayectoria, que elabora a través del discurso científico los puntos claves del conocimiento que no pueden dejar de aprenderse. Esta modalidad de presentación tiene sus antecedentes positivos en los diversos programas elaborados previamente por la editorial, tales como los programas de Pediatría, Medicina Interna, Tocoginecología, etc., con amplia aceptación por parte de los colegas que ejercen esas especialidades.

Otra ventaja que ofrece PROCARDIO es la adjudicación de 750 puntos, sobre un total de 1.000, para la recertificación del título de Especialista de la Federación Argentina de Cardiología a aquellos adherentes al programa que aprueben todas las evaluaciones que solicita la Dirección del mismo, durante los tres años de duración.

Las reuniones presenciales también son otra forma de educación complementaria que ofrece PROCARDIO a sus adherentes. Estas reuniones se efectúan en las sedes de las Sociedades Federadas cuando el número de adherentes de esa Sociedad o Región supere el número de 10. Estas reuniones pueden ser solicitadas al Programa para discutir ejes temáticos incluidos en los distintos fascículos por medio de los relatores respectivos.

Editorial Médica Panamericana tiene una página web en la cual se incorporan los temas desarrollados que saldrán en el fascículo siguiente, de modo que el adherente tenga la oportunidad de estudiar en forma anticipada los temas.

Creemos que esta oferta educativa cumple con los principios actuales de la enseñanza a distancia, tan necesaria en países extensos como el nuestro y donde la falta de tiempo para atender nuestras preocupaciones intelectuales hace necesaria la presencia en el hogar y/o en el consultorio de un texto correctamente tratado desde el punto de vista pedagógico.

**Dr. Julio A. de la Riva**
Director

## ■ Informe Confederal Tanti 2001

### Reunión de Sociedades

En el marco del Confederal de Tanti, se desarrolló el día sábado 1° la reunión de integrantes de mesa directiva con los delegados de las Sociedades Federadas. Solo tres, La Rioja, Salta y Formosa se encontraban ausentes.

Se abarcaron diversos temas inherentes a cada una de las sociedades, destacándose la diferente importancia de los mismos según cada región.

Podemos mencionar el apoyo casi unánime a la consolidación de las regiones, incluso fomentando la regionalización Internacional, es decir de nuestras regiones con los paises limítrofes. En algunas, como la Patagonia es prácticamente imposible la realización conjunta de eventos científicos presenciales debido a las distancias y en otras debido a que algunas sociedades no quieren dejar de realizar congresos o jornadas iniciadas hace tiempo.

Todas destacaron la excelente calidad científica y gráfica de Procardio, pero se destacaron aspectos negativos como el costo, la poca difusión realizada por la Editorial así como la preferencia de actividades presenciales por parte de los médicos.

También se resaltó la necesidad de una mayor comunicación con la Fundación FAC y sus delegaciones.

Algunos de los temas en los cuales creen que la Federación debe comenzar a recorrer son con respecto a: **1-** actividad gremial en defensa de sus asociados, solicitud predominantemente hecha por las sociedades con mayor número de socios; **2-** curso universitario con reconocimiento a nivel nacional; **3-** participación en la toma de decisiones políticas en el área de la salud, haciendo hincapié en la prevención desde edad escolar.

Tuvo amplia aceptación en las sociedades las propuestas de dar continuidad a los delegados, de manera de formar cuadros dirigenciales con acabado conocimiento de la Federación, así como de dirigir nuestra atención hacia los jóvenes residentes.

**Dr. Jose Maria Lotti**

### Reunion de Comités

En la actualidad la FAC tiene en funcionamiento 19 Comités Científicos: 1- Arritmias y Electrofisiología 2- Bioingeniería 3- Cardiología del Ejercicio 4- Hemodinamia y Cardiología Intervencionista 5- Cardiología Nuclear 6- Cardiología Pediátrica 7- Cardiopatía Isquémica 8- Ciencias Básicas 9- Cirugía Cardiovascular 10- Ecocardiografía 11- Enfermedad de Chagas 12- Enfermedades vasculares periféricas 13- Prevención y Epidemiología 14- Hipertensión Arterial 15- Miocardiopatías 16- Stroke 17- Técnicos y Enfermeros 18- Insuficiencia Cardíaca 19- Recuperación Cardiovascular y Perfusión extracorpórea.

Los Comités de Docencia, Reuniones científicas, Informática e Investigaciones Clínicas han sido transformados en Secretarías.

En el último Confederal se presentó un informe sobre las actividades desarrolladas por los diferentes comités a un año y medio de gestión:

El 92% de los comités están en plena actividad, entendiéndose por tal la participación de los mismos en Congresos Nacionales Presenciables y Virtuales, el desarro-

llo de áreas docentes e investigación clínicas, publicaciones en la Revista y realización de consensos, guías o pautas de manejo, diagnóstico y tratamiento. A este respecto, cabe destacar, la continuidad en la labor de los comités, ya que en diciembre del 2000 el 90% estaba activo, cifra que se ha mantenido constantemente.

El 57% de los mismos desarrolla máxima actividad ( comités de arritmias, cardiología nuclear, cardiopatía isquémica, Chagas, enfermedades vasculares periféricas, prevención, hemodinamia, cardiología del ejercicio, hipertensión arterial, miocardiopatías, stroke, ecocardiografía) y el 13% con escasa actividad (bioingeniería, insuficiencia cardíaca, recuperación)

El 80% de los Comités desarrolló el área docente mediante la realización de cursos presenciales con evaluación final, cursos satelitales, módulos o talleres. El 57% está realizando trabajos de investigación clínica y trabajando sobre consensos o guías. En este último aspecto se ha notado un crecimiento con respecto al año pasado, que era del 43%.

Se ha incrementado también la actividad entre comités.

Todos los comités tienen programada su actividad docente, la cual está publicada en el BOLETÍN de ACTIVIDADES año 2002, el cual está a disposición de todas las Sociedades Federadas.

**Dra. Viviana Puccini**

**Dr. Gerardo Zapata**
Mesa Directiva de la FAC

# 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 30/6/2002

1. **¿Cuál de los siguientes radioisótopos es considerado actualmente el más adecuado para los estudios de SPECT?**
   a) $I^{131}$
   b) $Tc^{99}$
   c) $Tl^{201}$
   d) $C^{14}$

2. **¿Cuál de los siguientes radioisótopos es un marcador metabólico?**
   a) $I^{131}$
   b) $F^{18}$
   c) $Tc^{99}$
   d) $Tl^{201}$

3. **En las mujeres, los estudios de SPECT pueden dar falsas imágenes de hipoperfusión en:**
   a) Cara anterior y lateral.
   b) Cara posterior e inferior
   c) Región anteroseptal
   d) Región posterolateral

4. **¿Qué radioisótopo es utilizado para la emisión de positrones en los sistemas híbridos?**
   a) $Rb^{82}$
   b) $N^{13}$-NH3
   c) $F^{18}$
   d) $I^{131}$

5. **¿Cuál de las siguientes afirmaciones es incorrecta en relación con las imágenes de SPECT sincronizadas con el ECG?**
   a) No tiene precisión respecto de la determinación de existencia de tejido viable.
   b) Distingue la presencia de un defecto fijo de perfusión.
   c) Permite obtener la fracción de eyección con precisión.
   d) Permite obtener la información de la perfusión y la función en un solo estudio.

6. **¿Hasta cuántas horas posteriores a la administración de sestamibi puede ser adquirido el estudio?**
   a) Hasta 6 horas.
   b) Hasta 12 horas.
   c) Hasta 18 horas.
   d) Hasta 24 horas.

7. **De los siguientes estudios de laboratorio, ¿cuál no se utiliza en forma rutinaria en los pacientes hipertensos?**
   a) Creatinina.
   b) Ionograma.
   c) Catecolaminas.
   d) *Clearance* de creatinina.

8. **¿Cuál de los siguientes estudios ultrasónicos permite evaluar el patrón de relajación ventricular?**
   a) Ecocardiograma modo M.
   b) Ecocardiograma bidimensional.
   c) Eco-Doppler.
   d) Ecocardiograma transesofágico.

9. **¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?**
   a) La variabilidad de TA se estudia mediante métodos pletismográficos.
   b) La velocidad de la onda de pulso disminuye en la hipertensión arterial.
   c) La *compliance* arterial se encuentra aumentada en los pacientes hipertensos.
   d) Las tres afirmaciones son incorrectas.

10. **¿Cuál de las siguientes no corresponde a alteraciones en el miocito en la remodelación miocárdica?**
    a) Desacople excitación-contracción.
    b) Alteración del metabolismo del calcio intracelular.
    c) Disminución de la demanda de oxígeno.
    d) Disminución de la producción de energía.

11. **Señale la respuesta correcta con respecto a la remodelación ventricular:**
    a) El corazón pierde su forma elíptica y se hace más esférico.
    b) En la etapa terminal hay adelgazamiento de las paredes.
    c) Hay un aumento progresivo de los volúmenes ventriculares.
    d) Todo es correcto.

12. **En cuanto a la sincronización, señale la respuesta incorrecta:**
    a) Los efectos beneficiosos son primariamente mecánicos.
    b) Disminuiría los niveles séricos de noradrenalina.
    c) Disminuiría los volúmenes ventriculares.
    d) Tendría mayor costo energético que los inotrópicos.

13. **¿Cuál es el predictor más importante de la respuesta positiva a la terapia de resincronización?**
    a) Disminución de la arritmia ventricular.
    b) Reducción de la duración del QRS en presencia de BRI.
    c) Aumento de la frecuencia cardíaca.
    d) Aumento de la duración del QRS.

14. **La terapia de resincronización se usa como recurso en:**
    a) Insuficiencia cardíaca con clase funcional I-II.
    b) Insuficiencia cardíaca con clase funcional II y BRD.
    c) Insuficiencia cardíaca refractaria y BRI.
    d) Insuficiencia cardíaca con clase funcional III sin trastornos de conducción.

15. **Actualmente hay evidencias de que la terapia de resincronización puede:**
    a) Disminuir la mortalidad.
    b) Mejorar la función ventricular.
    c) Aumentar la tolerancia al ejercicio.
    d) "b" y "c" son correctas.

16. **El índice de masa corporal se obtiene por la fórmula:**
    a) $\frac{\text{Altura} \times \text{peso}}{\text{peso}}$
    b) $\frac{\text{peso}}{\text{altura} \times \text{altura}}$
    c) $\frac{\text{peso}}{\text{peso} + \text{altura}}$
    d) $\frac{\text{peso}}{\text{altura} - \text{peso}}$

17. **Se denominan obesas a las personas que tengan un índice de masa corporal de:**
    a) Entre 20 y 25.
    b) Entre 25 y 30.
    c) Mayor de 30.
    d) Entre 15 y 25.

18. **Señale lo correcto respecto al perímetro de cintura:**
    a) Supera los 80 cm en la mujer: anormal.
    b) Supera los 95 cm en el hombre: anormal.
    c) El riesgo es más elevado cuando sobrepasa los 88 cm en la mujer y los 102 cm en el hombre.
    d) Todo es correcto.

19. **El orlistat y la sibutramina, empleados para el tratamiento de la obesidad, otorgan un descenso de peso en el rango del:**
    a) 5 al 10%.
    b) 20 al 30%.
    c) 40 al 50%.
    d) 1 al 2%.

20. **Señale lo correcto respecto al orlistat:**
    a) Es un inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática.
    b) Produce significativos descensos del colesterol total, el LDL y los triglicéridos.
    c) Sus efectos adversos más frecuentes son a nivel del aparato digestivo.
    d) Todo es correcto.

21. **La sibutramina:**
    a) Tiene rápida absorción por vía oral.
    b) Puede producir leves aumentos de las cifras de presión arterial.
    c) Está contraindicada en pacientes portadores de anorexia nerviosa.
    d) Todo es correcto.

22. **Marque lo incorrecto con respecto a la angiogénesis terapéutica:**
    a) Es una alternativa prometedora en el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

b) Existen diversos factores angiogénicos.
c) El único angiogénico conocido es el plásmido codificante para factor de crecimiento fibroblástico ácido.
d) La inyección intramiocárdica de plásmido codificante para factor de crecimiento fribroblástico ácido en cerdos crónicamente isquémicos promueve una respuesta angiogénica.

**23. La inyección intramiocárdica de plásmido codificante para factor de crecimiento fibroblástico ácido en cerdos con oclusión progresiva y crónica de la arteria circunfleja evidenció:**
a) Una disminución significativa de la densidad colateral en el área isquémica.
b) Un aumento significativo de la densidad de colaterales en el área isquémica.
c) Un empeoramiento significativo de la perfusión regional con estrés farmacológico.
d) Un empeoramiento significativo de la función miocárdica regional con estrés farmacológico.

**24. Los factores de crecimiento fibroblásticos:**
a) Pertenecen a la familia de los péptidos con alta afinidad por la heparina.
b) Son factores angiogénicos directos.
c) Tienen propiedades mitogénicas y quimiotácticas en diferentes tipos celulares.
d) Todas son correctas.

**25. El plásmido codificante para factor de crecimiento fibroblástico ácido:**
a) Está constituido sólo por una región codificante.
b) Está constituido por una región codificante y una no codificante.
c) Su efecto angiogénico no fue demostrado previamente.
d) Todas son correctas.

**26. El tratamiento con la inyección intramiocárdica de plásmido codificante para factor de crecimiento fibroblástico ácido en cerdos con oclusión progresiva y crónica de la arteria circunfleja evidenció:**
a) Que la respuesta angiogénica se da sólo en áreas isquémicas.
b) Que la respuesta angiogénica se da sólo en áreas no isquémicas.
c) La respuesta angiogénica se da en áreas isquémicas y no isquémicas.
d) No hubo respuesta angiogénica.

**27. En cerdos crónicamente isquémicos, la inyección intramiocárdica de plásmido codificante para factor de crecimiento fibroblástico ácido:**
a) Induce la proliferación neovascular.
b) Mejora la perfusión regional durante el estrés.
c) Mejora la función mecánica regional durante el estrés.
d) Todas son correctas.

**28. La coronariografía en cerdos con oclusión progresiva y crónica de la arteria circunfleja y tratados con inyección intramiocárdica de plásmido codificante para factor de crecimiento fibroblástico ácido:**
a) No mostró diferencias entre grupos tratados y no tratados, o entre la situación previa o posterior al tratamiento.
b) La cinecoronariografía no visualiza vasos con diámetro menor de 200 micras.
c) La mejoría en la perfusión y función durante el estrés en el grupo tratado con respecto al no tratado sería por neoformación de vasos pequeños no objetivables por cinecoronariografía.
d) Todas son correctas.

**29. La perfusión miocárdica a las cuatro semanas de tratamiento con inyección intramiocárdica de plásmido codificante para factor de crecimiento fibroblástico ácido en cerdos con oclusión progresiva y crónica de la arteria circunfleja evidenció:**
a) Mejoría de la perfusión de reposo en ambos grupos (tratados y no tratados).
b) No hubo mejoría de la perfusión de reposo en ningún grupo.
c) Mejoría de la perfusión regional durante el estrés en el grupo no tratado.
d) No hubo mejoría de la perfusión durante el estrés en el grupo tratado.

**30. Dentro de las recomendaciones de la OMS el aporte diario de grasa en la dieta no debe superar:**
a) 15%
b) 20%
c) 30%
d) 40%

**Bibliografía seleccionada**

Cabrera Fischer E, Christen AI, Galli CN y col: Hospital de día: una metodología eficaz para el estudio de la hipertensión arterial

Pérez A, Zapata G, López J: Innovaciones en el estudio de la perfusión miocárdica.

Pasca A, Pereiro GG, Spairani SD y col: Miocardiopatías y obesidad

Kaplinsky E: Terapia de resincronización: bases multifactoriales de la mejoría de la función ventricular.

del Valle H, Vera Janavel GL, Capogrossi MC y col: Efecto angiogénico de la inyección intramiocárdica de plásmido codificante para factor de crecimiento fibroblástico ácido recombinante humano en cerdos crónicamente isquémicos.

**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 30 - Nº 4 - Año 2001

| 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 | | | | × |

La Revista de la Federación Argentina de Cardiología es el órgano oficial, de aparición trimestral, de la Federación Argentina de Cardiología. Publica trabajos originales e inéditos sobre cardiología clínica o investigación cardiológica, así como de cualquier otro tema relevante de interés para la especialidad. La Revista publica también artículos de revisión, actualización y casuística cardiológica, además de normativas y consensos originados en el propio ámbito institucional.

**Trabajos de investigación**

Todos los trabajos deben ser enviados al Director de la Revista de la FAC, Ambrosio Olmos 820, 5000 Córdoba, Argentina.

Los trabajos serán considerados con la presunción de que no fueron publicados previamente, de que no fueron sometidos simultáneamente a otra Revista, de que no constituyen versiones reelaboradas de trabajos ya publicados, y de que, en caso de ser aceptados, no serán publicados en otra revista, en ningún idioma, sin el consentimiento del editor. El hecho de que los trabajos hayan sido comunicados a Sociedades Científicas, o publicados en forma de "Resúmenes", no es un obstáculo para su publicación.

Con el trabajo se presentará una nota firmada por cada uno de los autores declarando y aceptando su responsabilidad como tales, y cediendo a la Revista de la Federación Argentina de Cardiología los derechos correspondientes a la publicación.

Las siguientes son instrucciones de carácter general que los autores deben tener en cuenta al preparar sus trabajos para su presentación. La Revista de la Federación Argentina de Cardiología edita el material recibido, efectuando, en caso de necesidad, las correcciones de estilo y las modificaciones formales convenientes para compatibilizarlo con sus propias normas de edición. Los autores que deseen efectuar cualquier consulta puntual que les permita completar estas instrucciones, especialmente en lo concerniente a la preparación de las ilustraciones de sus trabajos, pueden dirigirse por correo electrónico al Director de la Revista (rbreglia@arnet.com.ar).

*El manuscrito*

Los artículos se presentarán en original con dos copias en soporte papel, además de una copia en soporte informático, en *diskette* 3/4" o CD ROM. Deben ser compuestos a doble espacio, dejando márgenes de 3 cm, sobre un solo lado de hojas de papel de buena calidad tamaño carta o A4, sin enmiendas ni tachaduras. Las hojas deben numerarse. Para los énfasis se utilizará letra itálica o bastardilla, o, en su defecto, el subrayado. Siempre que sea posible se utilizarán palabras castellanas con preferencia a las extranjeras. Las drogas se mencionarán sistemáticamente por su nombre genérico, a menos que el uso de la denominación comercial resulte imprescindible a los fines del trabajo. Las unidades de peso y medida serán las correspondientes al sistema métrico decimal, en abreviaturas correctas. No se cortarán palabras al final de las líneas. Las abreviaturas (se evitarán a menos que una palabra o frase se repita mucho, y a menos que sean de real utilidad al lector) se darán por primera vez inmediatamente después de la primera aparición en el texto de la palabra o palabras resumidas. También se evitarán las notas al pie en el cuerpo del texto; cuando haya que usarlas (notas de tablas, referencias de autores, etc.) se utilizarán los siguientes símbolos, en este orden: *, †, ‡, §, ¶, #, y si fuere necesario se reiniciará la secuencia usándolos de a pares, etc.

*Página de encabezamiento*

La primera página del original debe consignar:

(1) el título del trabajo, sin incluir abreviaturas

(2) la nómina de autores, incluyendo el primer nombre, las iniciales de los siguientes y el apellido completo de cada uno.

(3) los honores académicos y/o funciones médicas actuales de cada autor.

(4) los nombres del hospital o institución donde el trabajo se realizó.

(5) el nombre y la dirección postal y/o *e-mail* del autor a quien deba dirigirse la correspondencia y eventuales pedidos de separatas.

(6) un título abreviado del trabajo, que habitualmente no excederá los 40 caracteres.

*Resumen, palabras clave, resumen analítico*

Con cada trabajo se presentará un resumen de hasta 200 palabras, con su correspondiente traducción al inglés, que incluirá el título del trabajo. Este resumen consignará, sin utilizar abreviaturas, los propósitos del estudio o investigación, los procedimientos básicos empleados por los autores y los principales hallazgos y conclusiones, destacando aspectos novedosos e importantes que surjan del estudio y las observaciones.

Después de los resúmenes se incluirán, también en ambos idiomas, de 3 a 10 *palabras clave,* que eventualmente se utilizarán en la confección de índices temáticos o de referencias cruzadas, y podrán o no ser publicadas con el trabajo.

A continuación se añadirá un *resumen analítico* que sintetizará en menor espacio el resumen anterior, y será publicado en el sumario analítico.

*El cuerpo del trabajo*

Cada una de las secciones o capítulos que integran el artículo se iniciarán en página aparte. Muy a menudo (aunque no obligatoriamente) el cuerpo de los artículos se divide en las siguientes secciones o capítulos:

(1) *Introducción.* Explica los fundamentos y objetivos del trabajo, sin abundar en datos ni conclusiones.

(2) *Material y Método.* Es la sección donde se describen claramente las características del material y el método de trabajo empleados, así como los criterios de inclusión o exclusión adoptados para la conformación de la muestra y los procedimientos utilizados para realizar el análisis estadístico.

(3) *Resultados.* Los resultados deben ser presentados en secuencia lógica en el texto, citando, pero no repitiendo en gran extensión, la información proporcionada por tablas y figuras.

(4) *Discusión.* Donde se exponen los resultados en relación con las hipótesis o metas adelantadas en la introducción. Puede incluir una evaluación de los métodos y relacionar la nueva información aportada por el estudio, y las conclusiones surgidas, con los de otros trabajos del mismo campo. Se evitará reiterar información ya dada en secciones anteriores.

(5) *Conclusiones.* Sección de la que se puede prescindir si las conclusiones encontraron cabida en la anterior.

(6) *Reconocimientos.* Aquí se incluye el agradecimiento o mención de los colaboradores que, sin ser autores, realizaron una genuina contribución al trabajo, con ayuda técnica, asistencia o apoyo, incluida la ayuda financiera o material.

(7) *Bibliografía.* La bibliografía, escrupulosamente mecanografiada y revisada, incluirá las referencias citadas en el trabajo, numeradas consecutivamente de acuerdo con su orden de aparición. El estilo y la puntuación coincidirán con los de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología. Se dará en primer término el apellido y las iniciales (sin puntos entre ellas) de los nombres de los autores; cuando estos sean más de tres, sólo se mencionarán los tres primeros, seguidos de "y col". Tras la nómina de autores, y después de dos puntos, el título del trabajo, punto, el nombre de la publicación en su abreviatura del Index Medicus y el año de publicación, punto y coma, el número de volumen, dos puntos, y la página inicial y última del trabajo citado, separadas por un guión. Por ejemplo:

Priori SG, Barhanin J, Hauer RN y col: Genetic and molecular basis of cardiac arrhyhtmias: impact on clinical management (Parts I and II). Circulation 1999; 99: 518-528.

Si se trata de un capítulo en un libro:

Rennke HG, Anderson S, Brenner BM: The progression of renal disease: Structural and functional correlations. *En*: Tisher CC, Brenner BM: Renal pathology with clinical and functional correlations (2nd ed). Philadelphia, JP Lippincott Co 1994; pp 116-142.

Si, en el caso anterior, se hubiera querido citar el libro en general, en vez del capítulo en el libro, se hubiera escrito:

Tisher CC, Brenner BM: Renal pathology with clinical and functional correlations (2nd ed). Philadelphia, JP Lippincott Co 1994; pp 116-142.

*Tablas*

Las tablas, mecanografiadas a doble espacio en hoja aparte, llevarán números arábigos de acuerdo con su orden de aparición en el texto, en el que deben ser indefectiblemente citadas. Cada tabla contará con un breve título.

Las tablas deben resultar comprensibles por sí mismas, sin necesidad de acudir al texto, y no excederán el tamaño de una página de la revista. Su cantidad debe mantenerse en proporción razonable con la extensión del trabajo. No se debe utilizar en su confección rayas verticales ni, en la medida de lo posible, horizontales. Las abreviaturas utilizadas deben ser definidas al pie de cada tabla; para las notas al pie de tabla no se utilizarán números (reservados a las referencias bibliográficas), sino los símbolos expuestos más arriba.

*Figuras*

Las figuras, de calidad profesional, no incluirán letras, leyendas ni símbolos manuscritos o añadidos con máquina de escribir, borroneos ni retoques. Sólo en casos excepcionales, justificados por la rareza y el valor del documento gráfico, se publicarán figuras deficientes. Los autores deben proporcionar ilustraciones en blanco y negro, acudiendo a las de color sólo en caso de indiscutible necesidad, y tendrán en cuenta esta norma al confeccionar gráficos y cuadros, en los que, además, tratarán de evitar grisados o medios tonos, empleando en su lugar "rellenos de línea". El material básico a considerar, tanto en lo concerniente a las ilustraciones como a los textos, será siempre el proporcionado en soporte papel, y el aporte de gráficos en formato electrónico no exime de la presentación de los impresos correspondientes con la máxima calidad de reproducción. Cada ilustración llevará en el reverso una etiqueta autoadhesiva, con su número de figura, el apellido del primer autor, el título abreviado del trabajo, y una flecha señalando su orientación. Las ilustraciones pueden presentarse en un tamaño de entre 9 y 18 centímetros de ancho (y la altura proporcional); y los autores deben tener en cuenta su eventual reducción al tamaño de una columna, por lo que los símbolos, letras y flechas que puedan contener deben estar bien contrastados y proporcionados, para mostrarse legibles tras una reducción. No hay que dañar las fotografías con broches metálicos, ni escribir en su reverso. No se deben utilizar fotografías en que los pacientes sean identificables (recuérdese que los nombres e iniciales de los pacientes y aun los números de historias clínicas, en el texto, también pueden identificar al paciente). Todas las figuras deberán contar con sus correspondientes leyendas explicativas, debiendo éstas ser consignadas en hoja aparte en forma ordenada.

**Casos clínicos**

Se aceptará la comunicación de casos clínicos aislados cuando se consideren de real interés en relación con el aporte científico que representen, debiendo haber sido fehacientemente comprobados y documentados los datos expuestos. El texto e ilustraciones no deberán exceder tres páginas de la Revista. No podrá consignarse en estas circunstancias una nómina mayor de cuatro autores, pudiendo mencionarse en carácter de *Reconocimiento* los nombres de otras personas que hayan participado en el estudio del caso. Deberá incluirse un resumen sucinto con su correspondiente traducción al inglés, que incluirá el título del artículo, además de las *palabras clave* que correspondan.

**Revisiones. Actualizaciones**

Los artículos de revisión y actualización serán solicitados en cada caso por los editores a especialistas idóneos en los respectivos temas. No obstante, en determinados casos podrán considerarse los artículos no solicitados que se remitan, en la medida que los editores consideren de especial interés y relevancia su publicación. A tal efecto los autores deberán tomar en consideración las instrucciones de carácter general expresadas a propósito de los Trabajos de Investigación.

# ZIAC®

2,5 5 10 — Bisoprolol-HCTZ 6,25 mg

## La mayor eficacia con dosis mínimas en Hipertensión Arterial




APROBADO FDA APROBADO

## Nueva Presentación

ZIAC 10 mg




1 TOMA DIARIA

Línea directa atención al cliente **0800-888-MERCK(63725)**

Para mayor información solicitarla al representante de MERCK o al Dto. Médico de
**Merck Química Argentina S.A.I.C. Artilleros 2436 - C1428AUN Buenos Aires**
**Tel.: 4787-8100 e-mail: merck@merck.com.ar - http:// www.merck.com.ar**

CARDIO VASCULAR MERCK

# AMLOC*

amlodipina original Pfizer



## El antihipertensivo #1 en el mundo[1]

- Por su EFICACIA[2,3] en todos los grados de hipertensión
- Por su TOLERABILIDAD[2,4] a corto y largo plazo
- Por su SEGURIDAD[2,3] aún en pacientes con enfermedades concomitantes

**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 han 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.** IMS Midas sales data. **2.** Información para prescribir. PDR 1999. **3.** Datos en archivo Pfizer. **4.** Neaton J et al, Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS, JAMA 1993; 270:713-724).



Mayor información a disposición en el Departamento Médico.
Virrey Loreto 2477 (1426) Bs.As., Argentina; Tel.:(011) 4788-7000


Pfizer


*Marca de Pfizer Inc.